

Versuche zum Nachweis einer geweblichen Allergie
gegen Streptokokken beim Hochdruckkranken

77

Wolf-Dieter Zwierzina

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Internen Abteilung des Krankenhauses
der Barmherzigen Brüder
Chefarzt: Prof.Dr.med.E.Hiller

und der Bayer. Landesimpfanstalt, München
Direktor: Prof.Dr.med.H.Stickl

Versuche zum Nachweis einer geweblichen
Allergie gegen Streptokokken beim
Hochdruck-Kranken

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der ge-
samten Medizin verfaßt und einer Hohen
Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximili-
ans - Universität zu München

vorgelegt
von
Wolf-Dieter Zwierzina
aus
Bad Tölz
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Hiller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.73



I N H A L T

ALLGEMEINER TEIL:

Teil I:	Einführung und Grundlagen zum Problem des Hochdrucks.....	I
Teil II:	Die einzelnen Hypertonieformen. 1. Essentielle Hypertonie..... 2. Die renal bedingten Hypertonien.....	7 10
Teil III:	Zum Problem der immunologischen Reaktionen beim Hochdruck. 1. Allgemeines über die zelluläre und humorale Immunität, sowie über die Zytolyse von immunkompetenten Lymphozyten..... 2. Frühreaktion und Spätreaktion und die 4 Grundtypen der allergischen Reaktion.....	12 17

EXPERIMENTELLER TEIL:

Teil IV:	Vorbereitung und Durchführung der Leuko- -Lymphozytolysereaktion. a.) Isolierung von Antigenen aus Streptokokken..... b.) Isolierung der immunkompetenten Lymphozyten aus Patientenblut..... Zur Durchführung der Versuche.....	22 24 25
Teil V:	Ergebnisse der eigenen Versuche..... Diskussion der Ergebnisse.....	30 36
ZUSAMMENFASSUNG.....		41
Teil VI:	Tabellen über das eigene Patientengut, sowie Auswertungen in Diagrammen.....	42 -56
Literaturverzeichnis		57 -63

Teil I

Einführung und Grundlagen

Es gibt eine Anzahl mehr oder weniger vorstellbarer Theorien über die nach wie vor unklare Pathogenese des essentiellen Hochdrucks. Eine davon, weitgehend unbeachtet, scheint einer näheren Betrachtung würdig, nämlich die Möglichkeit, daß die Entstehung mancher essentiellen Hypertonien (und vielleicht auch anderer Hochdruckformen) immun-biologisch, als Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion zu verstehen wäre, wobei ein Fokalherdgeschehen bzw. eine Streptokokkenwirkung als auslösende Ursache zu beachten wäre. Dem entspricht die Beobachtung von Alexander und von Kress bei Patienten nach Scharlach- und Streptokokken-Anginen, wonach nämlich gehäuft die Ausbildung eines Hochdrucks zu beobachten war (9.). Heimsoth (41) und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit essentieller Hypertonie serologisch nachweisbare Zeichen einer Streptokokkeninfektion, ohne daß jedoch bei der klinischen Untersuchung Symptome eines floriden Streptokokken-Infektes nachweisbar waren oder anamnestische Hinweise auf eine kürzlich durchgemachte Streptokokken-Infektion bestanden. Weiterhin fanden Köröskényi und Mitarbeiter (53) sowie Gödecke und Mitarbeiter (14) bei Hypertonikern auffällig erhöhte Antistreptolysintiter.

Angeregt durch diese Hinweise untersuchten in jüngster Zeit A. Sturm jr. und Mitarbeiter (10), die mögliche Entwicklung einer Hypertonie als Folge von Streptokokken-Infektionen bei Patientengruppen mit renaler und essentieller Hypertonie. Sie stellten dann die Ergebnisse dieser Gruppen einer Kontrollgruppe von normotonen Patienten gegenüber. Es wurden jeweils labortechnisch folgende Werte bestimmt:

1. der Antistreptolysin-O-Titer als spezifischer Nachweis humoraler Antikörper gegen Streptokokken bei einer bestehenden oder kurz vorher durchgemachten Infektion mit

β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppen A, B, C humanus (Normalwerte bis 200 IE), die alle menschenpathogen sind.

2. das Serumfibrinogen und

3. das C-reaktive Protein (CRP)

zum Nachweis einer akuten entzündlichen Aktivität, wobei das C-reaktive Protein hierfür nach Meinung von Koch (52.) eine größere Aussagekraft als die unspezifische Blutsenkungsreaktion zu haben scheint. Sein Nachweis wäre empfindlicher als jene und sei deshalb klinisch von Bedeutung, weil seine Messwerte im Serum nicht durch Anämie, Dysproteïnämien und Veränderungen an den Erythrozyten selbst gestört werden (52.). Bei den genannten Untersuchungen von Sturm wurden Patienten mit offensichtlichem klinischen Hinweis auf eine Streptokokken-Infektion bzw. mit anamnestischem Anhalt für einen kürzlich durchgemachten Streptokokken-Infekt von der Wertung ausgeschlossen. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine der möglichen Ursachen zutraf, die den ASL ohne Bestehen eines Streptokokken-Infektes erhöhen können: Lungen-Tbc, entzündliche Leberparenchym-Erkrankungen, Nephrosen, Erkrankungen mit Hypergammaglobulinämien, erhöhter Cholesterinspiegel (35.). Nach diesem Selektionschema wählten wir auch unsere eigenen Patienten für unsere noch zu beschreibenden Versuche aus. A. Sturm und Mitarbeiter fanden nun folgende interessanten Ergebnisse:

1. der durchschnittliche ASL befand sich bei der Gruppe der Normotoniker mit 177 IE im Normalbereich. Bei den Patienten mit renal bedingter Hypertonie war er demgegenüber mit 363 IE signifikant erhöht, mit 508 IE besonders ausgeprägt jedoch bei den Patienten mit essentieller Hypertonie. Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, wurden die ASL-Bestimmungen bei denselben Patienten nach 6 Wochen wiederholt. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Dieses unterschiedliche Verhalten des ASL zwischen Normotonikern und besonders Patienten mit essentieller Hypertonie wird noch deutlicher, wenn man

nur die Ergebnisse der sehr deutlich auf 450 und mehr IE erhöhten ASL-Einzelwerte verwertete. Danach fand man nur bei 3 % der Normotoniker einen deutlich erhöhten ASL, dagegen bei 23 % der Patienten mit renaler Hypertonie und bei 37 % bzw. 27 % der Patienten mit einer essentiellen Hypertonie. - Der Nachweis humoraler Antikörper beim Hochdruck-Kranken wurde von Sturm so gedeutet, daß bei diesen Kranken erhöht eine rezidivierende Einschwemmung von Streptokokken zu finden sei, gegen die der Organismus sensibilisiert wird. Es finden sich in Bezug auf den ASL-Titer offenbar Parallelen zu den Verhältnissen beim akuten Rheumatismus, bei dem bekanntlich - ausgelöst vom Streptokokkenantigen - nicht nur Antikörper gegen dieses erscheinen, sondern weitere Antikörper gegen Herz- und Nierengewebe. Schon aufgrund dieser Betrachtungen wäre eine autoimmunologisch induzierte Form des Hochdruckgeschehens evtl. als latent ablaufende Nephritis zu diskutieren.

2. Die Ergebnisse der Fibrinogen-Bestimmung ließen ebenso einen signifikanten Unterschied zwischen Normotonikern und Hypertonikern feststellen. Der Mittelwert des Fibrinogens betrug bei den Normotonikern 250 mg%, bei Fällen von renaler Hypertonie 335 mg%, bei essentieller Hypertonie 362 mg%. Auch diese Ergebnisse wurden deutlicher, als man nur die pathologisch erhöhten Fibrinogen-Werte (über 400 mg%) betrachtete. Es ergab sich, daß nur bei 2 % der Normotoniker, dagegen bei 4 % der renalen Hypertoniker und bei 26 % der essentiellen Hypertoniker ein erhöhter Fibrinogen-Spiegel bestand.
3. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins ergab den gleichen Befund einer gegenüber Normotonikern signifikanten Erhöhung bei renal bedingter Hypertonie und einer noch signifikanteren Erhöhung bei essentieller Hypertonie.

Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten, diese Ergebnisse zu interpretieren.

- a) Es ist möglich, daß die ASL-Erhöhung im Sinne einer latenten Streptokokken-Infektion ohne klinische Bedeutung für die Pathogenese des Hochdrucks bei dem untersuchten Patientengut gefunden wurde. In diesem Falle könnte als Ursache für den erhöhten ASL evtl. eine besondere Disposition der Hypertoniker gegenüber Streptokokken-Infektionen mit einer gesteigerten Fähigkeit zur Antikörperbildung gegen Streptolysin O angenommen werden. Durch serologische Untersuchungen ist tatsächlich bekannt, (3.5.), daß manche Menschen eine gegenüber der Norm gesteigerte Fähigkeit zur Antikörperbildung besitzen. Somit könnten u.a. Patienten mit essentieller Hypertonie sich so verhalten, und der pathologische ASL-Titer, d.h. die Antikörper-Bildungsfähigkeit gegen Streptokokken nach Streptokokkeninfekt ohne pathogenetischen Wert für die Hochdruckgenese bleiben,
- b) es besteht aber auch die Möglichkeit, daß im vorliegenden Krankengut von Sturm vorhandenen latente Streptokokkeninfektionen für die Pathogenese des Hochdrucks doch von Bedeutung waren. Wenn man nun dies annimmt, so ergeben sich wieder zwei Möglichkeiten, um einen Zusammenhang zwischen Streptokokkeninfekt und daraus resultierender Hypertonie herzustellen:
 1. Als Ursache der Hypertonie könnte eine durch Streptokokken bedingte klinisch nicht manifestierte monosymptomatische Glomerulonephritis angesehen werden; gibt es doch Glomerulonephritiden mit Hochdruck, die klinisch völlig stumm verlaufen und nur durch Biopsie nachgewiesen werden können. (Diese wird ja als Routineuntersuchung in der Klinik nicht durchgeführt). Hier wäre die unmittelbare Ursache des Hochdrucks nicht der Streptokokkeninfekt als solcher, sondern die durch diesen Infekt verursachte organische Nierenschädigung. Sturm und Mitarbeiter konnten diese Theorie nicht bestätigen,

denn es fehlten in ihrer Arbeit entsprechende Untersuchungen über Serumfraktionen und Clearance-Untersuchungen (10.).

2. Als Ursache des streptokokkeninfektbedingten Hochdrucks wäre eine generalisierte hyperergische Reaktion des Gefäßsystems gegenüber den rezidivierenden Streptokokkeninfekten oder deren Produkten (s. u.) anzusehen. Hierbei könnte die glatte Muskulatur auf den Antigenreiz hin durch eine allgemeine Kontraktion reagieren (= Schulze-Dahl-Test). Die Bedeutung, die das Rheumaknötchen in diesem Zusammenhang hätte, ist ja bekannt. Es sei erwähnt, daß nach neueren Untersuchungen streng das Aschoff'sche Knötchen als Reaktion auf das aus den geschädigten Kapillaren austretende Fibrin gegenüber dem muskelaggressiven Granulom abzugrenzen sei, welches eine immunologische Spätreaktion darstellt. Auf die als letzte erwähnte Möglichkeit weisen die von Sturm gefundenen Werte hin, was aber dort unbewiesen bleibt.

Meine eigene Aufgabe war es, mit Hilfe einer bestimmten Methode weitere Anhaltspunkte oder Beweise für eine oder beide dieser Möglichkeiten zu finden. Es handelt sich um die sogenannte Allergozytolyse- oder Leukozytolyse-Reaktion, die von Stickl und Engelhardt 1965 ausgearbeitet wurde (11.), nachdem Autoren wie Rich und Lewis (50.), Moen und Swift (51.), Favour (59.), F. Schmid (54.), Heilmann usw. diese Reaktion schon früher im Zusammenhang mit Versuchen über die Tuberculin-Allergie beobachtet hatten. Die Methode beruht auf der Beobachtung, daß es bei Zellen des RES, insbesondere bei Lymphozyten und Histiozyten in vitro nach längerdauerndem Kontakt mit Tuberculin (1 - 2 Std.) zu einer ausgedehnten Zytolyse kam, wobei die Zellen mit Karyorhexis und Karyolysis zu Grunde gingen (68.). In Analogie zu solchen Experimenten konnten Böke und Dieckhues (69.) beobachten, daß „Entzündungszellen“ aus der Augenvorderkammer tuberculoallergischer Tiere unter dem Einfluß von Tuberculin -

des ursprünglich sensibilisierenden Agens - deutliche Zytolyse-Erscheinungen zeigten. Der Effekt wurde für die zellgebundene immunpathologische Reaktionsweise als überaus charakteristisch bezeichnet. Unseren Versuchen nun liegt, wie bei Stickl und Engelhardt, der Gedanke zu Grunde, daß selbstverständlich auch gegen Streptokokkenantigene immunkompetente Zellen-sensibilisierte Lymphozyten und Histocyten-lysieren werden, wenn sie mit diesen Antigenen in vitro in Berührung kommen. Stickl und Engelhardt bewiesen die Richtigkeit dieser Behauptung und arbeiteten die Zytolysereaktion zu einem echten Labortest auf zellständige Antikörper aus. Dabei gelang es Stickl jeweils zu klären, ob ein Mensch eine bestimmte Impfung (Sensibilisierung) mit Erfolg durchgemacht hatte, da in diesem Falle zelluläre Antikörper, die in vitro gegen das Antigen mit Lyse reagierten, nachzuweisen waren.

Im Gegensatz zu Sturm jr. bestimmten wir bei Anwendung der genannten Methode nicht humorale Antikörper, sondern die zelluläre Allergie als Ausdruck der immunologischen Reaktion vom Spättyp - einer Gewebssensibilisierung. Klinisch bedeutet ihr Nachweis den Ausdruck einer als Folge rezidivierender Einschwemmung bestimmter Antigene abgelaufenen Sensibilisierung des Organismus.

Teil II

Die einzelnen Hypertonie-Formen

Man bezeichnet erhöhte Blutdruckwerte, die dauernd 160/95 mm Hg überschreiten, nach Vorschlag der Head-Kommission als hyperten. Der Blutdruck des Gesunden ist bekanntlich eine von den verschiedensten Einflüssen abhängige Größe (Herzminutenvolumen, Tonus der Gefäße, zentrale Steuerung, usw.). Eine besondere Form stellt der sog. labile Hochdruck dar, bei dem nach normalen Werten in Ruhe bei Belastung oder seelischen Traumen erhöhte Blutdruckwerte gemessen werden (1.).

Für unsere vorliegenden Versuche benutzten wir nur Patienten, deren Blutdruck durch oftmalige Messung als konstant hyperten betrachtet werden konnte.

1. Essentielle Hypertonie (= sogen. roter Hochdruck)

Heute müssen immer noch 80 - 90 % aller Hypertonien dem Formenkreis der essentiellen (genuinen oder primären) Hypertonie, deren Ursache wir nicht kennen, zugeordnet werden (5.). Die Höhe dieser Prozentzahlen schwankt sicherlich schon deshalb, weil der diagnostische Aufwand zur Differenzierung der Hochdruckformen in den verschiedenen Kliniken unterschiedlich ist und je nach technischer Möglichkeit ein vorher als essentiell angesehener Hochdruck öfter dann doch als eine andere Form erkannt wird. Man ist ja erst dann berechtigt, von einer essentiellen Hypertonie zu sprechen, wenn alle Organ- und Laborbefunde die Ursache eines bestehenden Hochdrucks nicht, bzw. nicht anders deuten können. Es ist somit schwierig, ja oft unmöglich, bei einem Patienten mit Sicherheit die Diagnose "essentielle Hypertonie" zu stellen. Mit zunehmender Verfeinerung der Diagnostik wird aber der Anteil der essentiellen Formen im Gesamt-Hochdruckgeschehen immer kleiner. Wir wissen heute sicher, daß eine hereditäre Disposition bei manchen essentiellen Hypertonien zumindest eine große Rolle spielt. Vor allem Weitz (15.), Sjöbye (16.) und Platt (17.) sind Verfechter dieser Ansicht. Auch Pickering

(23.) vertritt diese Theorie, räumt jedoch ein, daß Blutdruckanstiege im höheren Alter umweltsmäßig bedingt seien. Zwillingsuntersuchungen, familiäre Häufigkeiten, konstitutionelle Veränderung (besonders Pykniker) und rassische Unterschiede der Hypertonie-Häufigkeit weisen auf die Richtigkeit dieser Theorie einer hereditären Disposition hin (1.). Nach bisherigen Untersuchungen erfolgt die Vererbung dominant über eine Gen-Gruppe (= ein Polygen).

Den Beweis für eine pathologische Steigerung des Blutdrucks bei Fettsucht lieferte die "American Society of Actuaries" (18.) durch eine Studie von Körperbau und Blutdruck. Eine signifikante Erhöhung der Blutdrücke bei Fettsüchtigen, sonst jedoch gesunden Personen wurde verzeichnet.

Speziell von russischen Autoren (20.) wird behauptet, daß die essentielle Hypertonie psychosomatisch als vegetative Dysregulation bzw. als cardio-vasculäre Neurose zu verstehen sei. So konnte z.B. auch im Tierversuch (Ratten) durch monatelange akustische Signale ein "audiogener Hochdruck" ausgelöst werden (45.). Heinecker konnte bei ergotropen Versuchspersonen eine stärkere Kreislaufbelastung nach starken Licht- und Lärmeinflüssen aufzeigen (46.). Auch Pflanz (39.) zweifelt nicht daran, daß ähnliche Einflüsse, zu denen letztlich sozialkulturelle Faktoren gehören, bei der Hochdruckgenese beteiligt sind. So ist es denkbar, daß dauernder Stress, oft auftretende Konfliktsituationen usw. zur Auslösung oder Manifestation eines Hochdrucks beitragen können. Eiff (38.) fand bei essentiellen Hypertonikern auffallend oft eine angeborene Hyperaktivität des hypothalamischen sympathischen Zentrums (= "Neurogenic Hypertension" im amerikanischen Schrifttum). Ähnlich erklärte Mjasnikow (20.) den Blutdruckanstieg bei der essentiellen Hypertonie durch verstärkte Entladung von Impulsen aus den höheren "zentren des ZNS". Dadurch würden niedrigere Zentren beeinflusst, was zu einer vermehrten sympathischen Reizung von Herz und Gefäßen führe. So könnte man sich die Hochdruck-Entstehung

leicht über den Weg einer diencephalen Affektion vorstellen. Es wurden solche Fälle immer wieder beobachtet (35.). Auf die Beteiligung exogener Faktoren weist die Betrachtung der Nachkriegszeit hin, wobei auffiel, daß mit der Besserung der Ernährungsverhältnisse die Häufigkeit der essentiellen Hypertonie zunahm (44.). Außerdem fand man bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen einen Zusammenhang mit der Kochsalzaufnahme (1, 19.). Da die hormonale Steuerung des Blutdrucks aufs engste mit der des Elektrolyt-Haushaltes, besonders des Kochsalzes verknüpft ist, ergäbe sich hier eine weitere Möglichkeit der Hochdruckentstehung (43.). Der Kochsalzhaushalt wird bekanntlich entscheidend vom Aldosteron gesteuert. So wäre eine Fehlsteuerung des Regelkreises "Renin-, Angiotensin-, Aldosteron-, NaCl-," denkbar. Es scheinen Gefäße des Hypertonikers eine ausgesprochene Avidität zum Kochsalz zu haben (40.); so wird beim Hochdruck-Patienten durch DOCA - einem Nebennierenrindenhormon - in die Gefäßwand so reichlich Natrium eingelagert, daß es zu einer erheblichen Blutdrucksteigerung kommt. Dementsprechend kann jeder Hochdruck durch strikten, in praxi oft kaum durchführbaren Kochsalzentzug gesenkt werden.

Kezdi (26.) und Volhardt (27.) sind der Ansicht, daß durch sklerotische Plaques, die oft im Sinus caroticus vorgefunden werden (Mitchell und Schwarz, 28.), die Barorezeptoren in Mitleidenschaft gezogen werden, und daraus eine Fehleinstellung der Blutdruckregulation resultiert.

Durch Versuche an Darmgefäßen von Ratten, die an einem Hochdruck unbekannter Ursache litten (dieser würde ja der essentiellen Hypertonie bei Menschen entsprechen), fand man eine erhöhte Reaktions- und Kontraktionsbereitschaft der Gefäße gegenüber allen im Körper vorhandenen vasokonstriktorischen Stoffen (25.). Heines (22.) fand für diese Feststellung eine interessante klinische Bestätigung, nämlich die Tatsache, daß Hypertoniker und deren Verwandte durchschnittlich stärker auf den cold-pressure-

Test reagierten, wobei bei diesem Versuch die Hände des Probanden in Eiswasser getaucht wurden. Als Folge des Kältereizes, der beim Gesunden keinen, oder nur einen geringen Einfluß auf die Blutdruckhöhe hat, werden beim essentiellen Hypertonus, bedingt durch eine relativ geringe Katecholaminausschüttung in erhöhtem Maße Blutdrucksteigerungen beobachtet. Diese Reaktion wird mit zunehmendem Alter noch stärker (23, 24.) und kommt auch bei solchen Patienten zur Erscheinung, die ihre Hypertonie erst später bekommen (2.).

Smirk (32, 33, 34.) vertritt die Ansicht, daß beim einzelnen Patienten mehrere solcher Faktoren gleichzeitig vorhanden sein müssen und erst durch ihre kombinierte Wirkung ein Hochdruck erzeugt wird.

2. Renal-bedingte Hypertonien: (weißer Hochdruck)

Den sogenannten essentiellen Hochdrücken stehen die renalen Bluthochdruckformen gegenüber, deren Entstehungsursache sowohl experimentell wie auch klinisch bekannt ist. Folgende Erkrankungen der Niere oder ihrer Gefäße können einen Hochdruck auslösen: Glomerulonephritis, Gefäßobstruktion in der Niere, wie bei der Periarteriitis nodosa, oder Veränderungen an der Arteria renalis, Pyelonephritis, Harnabflußstörungen, Zystenniere, perirenale Parenchymkompression, im Sinne des Goldblattmechanismus. Über den Weg, auf dem es durch diese Erkrankungen zum Hochdruck kommt, ist man sich auch hier nur zum Teil im klaren. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie die Entstehung eines renalen Hochdruckes verlaufen könnte, nämlich über extrarenal gebildete Pressorsubstanzen, die direkt am Gefäß oder über das Vasomotorenzentrum zu einer generalisierten Arteriolenkonstriktion führen, und durch die erkrankte Niere und die Leber nur ungenügend inaktiviert werden. Eine andere Möglichkeit wäre, daß die kranke Niere eine pressorisch wirkende Substanz sezerniert, wobei eine einseitige Nierenstörung durch vermehrte Frei-

setzung von Renin zur Auslösung des sogenannten Goldblatt-hochdruckes zu führen vermag.

Die Möglichkeit der Auslösung eines Hochdruckes durch diesen sogenannten Drosselungsmechanismus (Goldblatt) ist für einige Formen der nephrogenen Hypertonie bewiesen (2.). Hartwich, und unabhängig davon Goldblatt ist es gelungen, Hochdruck dadurch zu erzeugen, daß Nierenarterien experimentell gedrosselt wurden, wodurch vasopressorische Stoffe frei wurden, die eine allgemeine Gefäßverengung hervorriefen (5.). Dabei wird durch die experimentelle Drosselung der Nierendurchblutung ebenso wie bei verschiedenen oben erwähnten Nierenerkrankungen, bei denen Arterien oder Arteriolen zur bzw. in der Niere eingeengt werden, durch das Nachlassen der Wandspannung der Vasa afferentia aus den juxtaglomerulären Zellen im distalen Konvolut das Enzym Renin vermehrt freigesetzt (2.). Renin spaltet aus dem im Blut vorhandenen Angiotensinogen (ein alpha-2-Globulin) das Angiotensin I ab. Hieraus entsteht durch Abspaltung zweier Aminosäuren (Katalysator: Converting Enzyme und Chlorionen) das Angiotensin II (Abbau durch Angiotensinase (2.)). Dieses ist die entscheidende Substanz, die die Gefäßwand für pressorische Stoffe (vornehmlich für Noradrenalin) sensibilisiert. Das Renin regt auch über das Angiotensinogen die Nebennierenrinde zu vermehrter Aldosteronproduktion an und es stimuliert nach Holtz auch das Nebennierenmark (41.). Durch einen noch ungeklärten pathogenetischen Mechanismus kann sich der dadurch ausgelöste Hypertonus nach einer gewissen Zeit "verselbständigen", und manifest bleiben, obwohl sich die vermehrte Renin-Produktion nach einiger Zeit wieder zurückbildet (13.).

3. Ein genauer Bericht über die zahlreichen restlichen Hochdruckformen, deren Ätiologien ohnehin größtenteils geklärt sind, würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Teil III

Zum Problem der immunologischen Reaktionen beim Hochdruck

1. Allgemeines:

Eingangs wurde auf die klinische Bedeutung des Streptokokkeninfektes bei der Hochdruckgenese hingewiesen. Die Bestimmung der Anti-O-Streptolysine, die sich wegen ihrer Einfachheit in der Praxis besonders bewährt hat, kann jedoch nur beweisen, daß z.B. beim Vorliegen einer floriden Carditis rheumatica eine Abhängigkeit von einem A-Streptokokkeninfekt anzunehmen ist. - In diesem Falle werden die entsprechenden humoralen Antikörper vermehrt vorgefunden. Anders verhält sich die Situation bei den schleichend progredienten rheumatischen Entzündungen des Herzens. Hier finden sich bereits Antikörper gegen Herzmuskel und solche gegen das ursprüngliche bakterielle Streptokokken-Antigen. Es werden über eine sogenannte Kreuzreaktion auch echte Autoantikörper gegen Herzmuskel induziert. Histologisch finden sich zelluläre Infiltrationen von sogenannten immunkompetenten Lymphozyten, also Zeichen einer zellulären Allergie, histologische Veränderungen wie sie bei der Allergie vom Spättyp (z.B. bei der Transplantationsverwerfung) zu beobachten sind.

Bisher gab es keine einfache Methode, eine zelluläre Allergie nachzuweisen. Stickl und Engelhardt fanden in der Leuko-Lymphocytolyse in vitro eine Methode des Nachweises einer zellulären Allergie. Es gelang ihnen mit dieser Methode auch die klinisch bedeutsame Frage zu klären, ob ein Mensch gegen Pocken mit Erfolg geimpft ist oder nicht. Bei Zugabe des spezifischen Antigens zu den gewonnenen Leukozyten und Lymphozyten des Probanden, kommt es zu einer Lyse der sensibilisierten (immunkompetenten) Lymphozyten (11.). Diese Methode lag unseren Untersuchungen zugrunde, wobei die Fragestellung lautete: Lassen sich in Analogie zu den Untersuchungen von Sturm, der zirkulierende Antikörper gegen

Streptokokkenantigen beim Hochdruck-Kranken fand, bei unserem Krankengut zelluläre Antikörper gegen Streptokokkenantigen nachweisen, ein Befund der zeigen würde, daß eine chronische Auseinandersetzung des Körpers mit Streptokokkenantigen als Teilursache der Hochdruckentstehung in Frage käme.

Zuerst aber noch ein Wort zum Immunsystem des Menschen.

Das Immunabwehrsystem ist beim Menschen in drei Zonen "gestaffelt" (72.):

- a) Die epitheliale Kontakt- und Abwehrfläche gegenüber der Außenwelt. Hierzu gehört die Cutis, sowie im Tractus respiratorius und im Tractus digestorius die dachziegelartig übereinandergelagerten oberen Epithelzellen, deren Oberfläche von einem Mantel aus Lipoidsubstanzen filmartig überzogen wird, welcher für die Abwehrfunktion seine Bedeutung hat (72.).
- b) Die lymphoreticulären Abwehrzonen, also die regionalen Lymphknoten (oder im Rachen der Waldeyer'sche Rachenring), reagieren, wenn die oberflächliche Epithelschicht beschädigt ist, und dadurch Fremdstoffe oder Bakterien Zutritt zu den Blut- und Lymphbahnen bekommen (Beispiel: Die regionale Lymphknotenschwellung bei Epidermis-Verletzungen). - Die meisten Infektionskrankheiten entstehen durch Überschreiten auch dieser zweiten "Verteidigungslinie" in den Fällen, in denen der lymphoreticuläre Abwehrgürtel noch nicht (z.B. Neugeborenes), oder nicht mehr (z.B. bei massiver Lymphknoten-Thc, oder bei malignen Systemerkrankungen der Lymphknoten) reagiert. In dieser Situation muß das dritte, zur Abwehr von Fremdstoffen vorhandene System eingreifen:
- c) Das RES, auch "aktives Mesenchym" genannt. Es setzt sich zusammen aus dem reticulären Bindegewebe (Thymus, Lymphgewebe, Knochenmark, Milz, Teile des Lebergewebes, so die Kupffer'schen Sternzellen) und dem sogenannten lockeren Bindegewebe (Pleura, Meningen, Peritoneum, Mesenterium, Synovia, Faszien, subcutanes Bindegewebe.) Es

handelt sich um jene Abschnitte des Bindegewebssystems, welchen die embryonale Pluripotenz erhalten blieb. Das Mesenchym hat biologische Aufgaben, wie z.B. die Bildung von Stammgewebe für Stützorgane und Blutbildung, Gewährleistung der im Körper stattfindenden Stoffwechselreaktionen (Transitstrecke nach Hauss) und biologische Neutralisierung körperfremder Substanzen durch Ablagerung (Speicherung) oder Bindung (Antigen-Antikörperbildung). Mit diesem System ist aufs Engste verknüpft die Funktion der verschiedenen immunkompetenten Zelltypen, deren Allergozytolyse (beonders die der sogen. kleinen Lymphozyten) einen Indikator darstellt für das Ablaufen der immunologischen Spätreaktionen (11.). Man kann mit Recht sagen, daß das Mesenchym somit auch der funktionellen Sicherstellung der biologischen Individualität dient.

Die sogenannten immunkompetenten Zellen unterteilt man in Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen. Man findet sie verstreut im Kreislauf und im Gewebe, sowie gehäuft in den Immunorganen wie Thymus, Milz, Appendix, Tonsillen, Lymphknoten, Peyer'schen Plaques (in der Darmwand) und im Knochenmark. All diese Immunorgane gehören zu dem sogenannten reticuloendothelialen System, das im Grundgerüst aus langausgezogenen raumgitterartig zusammenhängenden Reticulozyten besteht. In den Interzellularräumen dieses "Zellschwammes" befinden sich abrufbereit die dort z.T. entstandenen, z.T. zugewanderten Immunzellen, bzw. ihre Übergangsformen.

Der Makrophage, die typische Zelle der akuten Entzündung und der sogenannten immunologischen Frühreaktion ist unter den Immunzellen mit Abstand die größte Zellform. Hat er ja die Aufgabe, Zelltrümmer und ganze Zellen in sein Zytoplasma aufzunehmen und dort mit Hilfe der in den Lysosomen enthaltenen, zahlreichen Hydrolasen zu verdauen. So wird ein großer Teil der körpereigenen oder körperfremden Zelltrümmer wie z.T. Bakterien usw. abgebaut, ohne als Antigene das Immunsystem besonders zu belasten (48.). Die

Makrophagen haben aber noch eine, mindestens genauso wichtige Aufgabe: Unter ihnen befinden sich in einer Frequenz von 10^{-2} (78.) die sogenannten primären Antigenempfänger, die bereits im Kontakt mit einem einzigen Antigen mit der Synthese von 2 verschiedenen RNS-Typen reagieren (29.). Der eine Typ ist der von der Protein-Synthese her bekannten Messenger-RNS analog und verursacht die Synthese von Antikörper-analogen Produkten, die Ähnlichkeit mit sessilen Antikörpern haben und die Zelle nicht verlassen. Der 2. RNS-Typ wird informatorische RNS genannt, welche von der Makrophagen-Zelle an die lymphozytären Zellen (= Befehlsempfänger"), abgegeben wird, die die eigentlichen Antikörperhersteller sind. Dieses Erkenntnis wird genutzt, und es laufen klinische Versuche, in denen mit Erfolg informatorische RNS als Impfstoff verwendet wird (79.). Die Makrophagen können weiterhin die Antigeninformation bewahren und als Erinnerungszellen (= "Memory-cells") nach erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen einen Vermehrungszyklus von antikörperbildenden Zellen entwickeln, welche spezifische Antigene beseitigen können (6.).

Die Plasmazelle, die an ihrer Radspeicherstruktur erkennbar ist, ist nach Günther (48.) der vollentwickelte Typ einer Immunzelle. In ihrem endoplasmatischen Reticulum entstehen Antikörper, werden dort gespeichert, und nach außen sezerniert. Besonders bei der "Antibody-Response" (= Frühreaktion) werden große Mengen antikörperbildender Plasmazellen erzeugt. Diese sogenannte plasmazelluläre Reaktion wurde von Langevoort (36, 55.) und von van Buchem (74, 41.) eingehend untersucht.

Der dritte und für unsere Versuche wichtigste Antikörperproduzent ist das sogenannte kleine Lymphozyt. Aus ihm können bei entsprechendem Antigenkontakt Immunzellen werden, die Antikörper produzieren, aber nicht sezernieren können, und bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen die immunologische Spätreaktion auslösen. Auch die Lymphozyten können, wie die oben erwähnten Makrophagen in Form der Erinnerungszellen existieren (48.).

Die sogenannte Lymphozytenrezirkulation ist die Grundlage der Strategie des lymphatischen Systems: Die Beweglichkeit des Lymphozytenmaterials ermöglicht die Bildung riesiger Lymphozytenanhäufungen, also immunologisch kompetenter Zellen in einem bestimmten lymphatischen Organ unter Antigeneinfluß.

Zytolyse der Lymphozyten:

Die Tatsache, daß die immunologische Reaktion dieser kleinen Lymphozyten histologisch qualitativ und quantitativ erfaßbar ist, haben wir uns in den später beschriebenen Versuchen zunutze gemacht. Untersuchungen über die Tuberculin-Allergie erbrachten fundierte Kenntnisse über das Wesen der Immunozytolyse sensibilisierter Zellen (50, 51, 53, 54, 55.). In vitro kam es bei diesen Zellen in erster Linie bei Lymphozyten und Histiozyten nach längerem Kontakt mit Tuberculin (60-120 Min.) zu einer ausgedehnten Lyse. Diese Zytolyse kann mit (55, 56, 57.) und ohne (55.) Verbrauch von Komplement ablaufen. Die Spezifität der Zytolyse bewies Moen (58.). Er erreichte eine Lyse von Zellen von Meerschweinchen, welche mit haemolysierenden Streptokokken der Gruppe C bzw. mit Brucella infiziert waren, nur mit dem entsprechenden Antigen. Leukozyten verschiedener Herkunft, z.B. Milz (59.), Ductus thoracicus (60.), Urin (61.), Liquor cerebrospinalis (62.), ließen mit dem sensibilisierten Antigen eine deutliche Zytolyse erkennen. Später wurde von zahlreichen Autoren eine Tuberculinzytolyse mit menschlichen Leukozyten beobachtet (11.).

Gillissen (55.) wies die Zytolyse indirekt durch das Vorhandensein freigesetzter Zellinhaltsstoffe nach. Stickl und Engelhardt (11.) bestimmten - wie schon erwähnt - mit Hilfe der Leukozytolysereaktion das Ausmaß der Geweheimmunität bei Pockenschutzgeimpften. Die Leukozytolyse ist ein morphologisches Erscheinungsbild der immunologischen Spätreaktion.

Frühreaktion und Spätreaktion:

Auf einen Antigenreiz hin kann der Organismus auf zweierlei Arten reagieren: Wenn primär freie Antikörper, humorale Antikörper oder sekundär zellgebundene Antikörper (humorale Immunität) beteiligt sind, tritt alsbald eine Reaktion ein, die Frühreaktion genannt wird (anaphylaktische Reaktion oder Sofortreaktion). Die Antikörper, also die Immunglobuline, erfassen dabei mit ihrer "combining site" spezifisch das Antigen (37.). Diesen Kontakvorgang nennen wir den spezifischen Teil der Frühreaktion. Der darauffolgende unspezifische Teil der Reaktion betrifft bezüglich ihrer geweblichen Schadenssetzung vor allem die Gefäße: Schwellung der Endothelien, Reizung der Gefäßmuskulatur sind passagere Folgen. Dazu kommen in schweren Fällen in endotheliale Proliferation übergehende Reizung, sowie Irritation und gegebenenfalls Schäden in den tieferen Schichten der Gefäßwand (30.). Die Stoffe, die diese Schäden verursachen, sind hauptsächlich in den Gewebsmastzellen enthalten (31, 70.). Sie besitzen auf ihrer Oberfläche wahrscheinlich Rezeptoren (4, 73.), die Antigene aufnehmen können, welche ihrerseits eine Alteration der Mastzellen und damit die Freisetzung jener immunologisch wirksamen Stoffe bewirken. - Sind keine primär freien Antikörper an der Reaktion mit den Antigenen beteiligt, so sprechen wir von der immunologischen Spätreaktion (Gewebeimmunität). Hier tritt ein anderes Immunsystem in Erscheinung, welches zellulär gebunden vorliegt und als Immunzelle dem im Immunglobulin verankerten Antikörper als Mediator der Überempfindlichkeitsphänomene vom Soforttyp gegenüber zu stellen ist (30.). Die Zellen reagieren mit Hilfe von Oberflächenstrukturen mit den spezifischen Antigenen. Über die Natur dieser an der Oberfläche sitzenden Antikörper ist noch nichts bekannt. Sie haben Ähnlichkeit mit den Rezeptoren von Paul Ehrlich, werden aber offenbar nicht abgestoßen (37.). Die Überempfindlichkeit entsteht aktiv nach dem Zusammentreffen mit einem Antigen, sie tritt nach einer Latenzperiode auf und ist

spezifisch. Das histologische Charakteristikum ist die perivaskuläre Anhäufung von Lymphozyten (Proliferation) und anderen histiogenen Zellen (30.). Die Reaktion vom Spättyp ist ihrerseits in 2 Phasen zu gliedern: In der spezifischen Phase erfolgt nach Sensibilisierung die Bildung von Immunzellen, nach erneuter Antigenzufuhr oder beim Vorliegen eines Autoantigens die spezifische Reaktion zwischen Immunzelle und Antigen. In die darauffolgende unspezifische Phase gehören die durch die Zwischenschaltung einer Komplementaktivierung morphologisch fassbaren Veränderungen (30.). . . Hieraus resultieren zwei Arten von Gewebsschädigungen, je nachdem, ob die Immunzellen mit einem zellulären oder molekularen Antigen reagieren: Bei einem molekularen Antigen lysieren in Abhängigkeit von der Konzentration die reaktionsfähigen Immunzellen, während gleichzeitig bei geringer Antigenkonzentration unausgereifte mononukleäre Zellen zu proliferieren beginnen. Bei der in unseren Versuchen in vitro angewendeten Zytolysereaktion handelt es sich um diesen Vorgang. Bei einem zellulären Antigen gehen nach Untersuchungen in der Zellkultur zuerst die Antigene, dann auch die Immunzelle zugrunde. Eine Intervention von Komplement ist dabei nicht erwiesen (30.).

Diese Spätreaktion ist nur durch sensibilisierte Zellen oder deren Extrakte übertragbar (30.). Sie wird auch allergische Reaktion (47.) oder in der anglo-amerikanischen Literatur "cellmediated reaction" genannt, was gut mit dem Begriff "zytergische Reaktion" (49.) übersetzt werden kann. - Die Begriffe "Spätreaktion" und zelluläre Immunität werden heute als Synonyme gebraucht. Genau genommen ist es jedoch noch nicht bewiesen, ob die beiden Begriffe auf dem gleichen Phänomen beruhen oder ob sie nur verwandt sind (70.).

Die beiden Formen der Immunität, die der Früh- und der Spätreaktion zu Grunde liegen, nämlich die humorale - und die Gewebeimmunität, sind enggekoppelte, meist gemeinsame Vorgänge. Die Gewebsallergie überdauert jedoch

die nachweisbaren humoralen Antikörper um viele Jahre und hält in vielen Fällen das ganze Leben lang an.

Neuerdings verfeinerte R.R.A. Coombs die Einteilung der klinischen Überempfindlichkeitsreaktionen, durch deren Differenzierung in vier sogenannte "Grundtypen der Reaktionsbereitschaft". Diese vier Reaktionstypen sind wohl verschieden und jede kann zu einem charakteristischen Bild führen; dennoch kommt es meist zu einem Zusammenwirken, und es entsteht dann ein komplexes Bild (64.). Die Funktion der vier Vorgänge setzt das Vorhandensein und die morphologische Einbeziehung der oben beschriebenen immunkompetenten Zellen voraus.

Grundtyp I:

Diese Reaktion wird von Allergenen ausgelöst, die von außen kommen und mit basophilen Leukozyten und Mastzellen spezifisch reagieren, welche durch zytophile Antikörper (Reaginen) irgendwann vorher sensibilisiert worden waren (63), und nun beim erneuten Antigenkontakt durch irgendeinen Mechanismus die Ausstoßung von zytoplasmatischen Granula auf die Zelloberfläche bewirken, wodurch Histamin und ähnliche Stoffe freigesetzt werden (65.). Die typischen Folgen sind Hautjucken, Ödem, Bronchialkonstriktion und Blutdruckabfall. Komplement ist an dieser Reaktion nicht beteiligt (63.).

Grundtyp II:

Diese Reaktion wird ausgelöst durch das Reagieren eines Antikörpers mit einem bereits im Körper vorhandenen Antigen (z.B. bakterielles Antigen) oder Hapten (z.B. ein Medikament), das in enger Bindung an eine Membran steht, bzw. mit einem antigenen Bestandteil einer Zell- oder Basalmembran. Komplement ist hier meist, aber nicht immer beteiligt. Typische Beispiele für diese Reaktionsform sind sämtliche zytotoxischen Reaktionen bei autoallergischen Erkrankungen, sowie z.B. der Morbus haemolyticus

neonatorum und Transfusionsreaktionen bei Inkompatibilität (63.). Auch können gegen bakterielle Antigene gerichtete Antikörper mit Membranen reagieren, die diese Antigene adsorbieren, oder mit Zellen, auf welchen miteinander kreuzweise reagierende Antigene vorhanden sind (66.).

Grundtyp III:

Hier spielen lösliche zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe die entscheidende Rolle. Sie können sich ohne oder mit Beteiligung von Komplement in der Basalmembran der Glomerula und in Gefäßwänden festsetzen. Entzündungs-herde an diesen Stellen sind die Folge: Ist Komplement beteiligt, so gelangen dorthin auf chemotaktischem Wege polymorph-kernige Leukozyten, welche die Antigen-Antikörper-Aggregate übermäßig stark zu phagozytieren beginnen. Dies führt zur Überstimulierung ihrer Lysosomen und Proteasen, es werden entzündungsfördernde Fermente und pyrogene Substanzen freigesetzt. Fibrinoid- und Leukozytentrümmer werden nachweisbar. In den geschädigten kleinen Gefäßen bilden sich Thromben, und es kommt zu charakteristischen Haemorrhagien. Typisch für Grundtyp III ist das Arthus'sche Phänomen, bei dem der geschilderte Vorgang experimentell nach wiederholten lokalen Injektionen stattfindet, und die klassische Serumkrankheit, bei der der gleiche Ablauf generalisiert erfolgt.

Grundtyp IV:

Bei diesem Reaktionstyp, der dem Vorgang der Spätreaktion entspricht (64.), und dessen morphisches Substrat in vitro die Allergozytolyse ist, sind keine Serumantikörper im Spiel. Es kommt wahrscheinlich zu einer Wechselwirkung zwischen Antigen und den membranfixierten spezifischen antikörperartigen Rezeptoren der Lymphozyten. Das Antigen stimuliert die reagierenden Lymphozyten zur Mitose. Es werden entzündungsfördernde Fermente freigesetzt, welche die Durchlässigkeit der Gefäße für Proteine und Leukozyten

herabsetzen. Eine perivaskuläre Ansammlung mononukleärer Zellen und eine Vermehrung der Histiozyten ist die Folge. Grundtyp IV ist typisch für zahlreiche infektiöse und auto-allergische Erkrankungen. Die Kontaktdermatitis ist eine beinahe reine Reaktion vom Typ IV. Auch bei der Abstoßung homologer Transplantate spielt die Reaktion eine wichtige Rolle (unter Beteiligung von Grundtyp III). Auch die Tuberculin-Reaktion ist eine typische "Spätreaktion" (70.).

Die Spätreaktion ist im Gegensatz zu allen Erscheinungen der Frühreaktion passiv übertragbar. Ebenso ist sie in vitro durchführbar. (s. Stickl). Einen Beweis hierfür lieferten Landsteiner und Chase (71.), indem sie bei Meer-schweinchen eine immunologische Kontakt-Reaktion durch intraperitoneale Injektion eines aus der Bauchhöhle erhaltenen Exsudates von sensibilisierten mononukleären Zellen übertrugen. Ähnliche Versuche gelangen durch Übertragung von Milzzellen, Lymphknotenzellen und Leukozyten aus dem peripheren Blut.

Teil IV

Vorbereitung und Durchführung der Leuko-Lymphozytolyse- Reaktion

Die experimentelle Grundlage für die im folgenden beschriebene Versuchsmethode war die schon mehrfach erwähnte Arbeit von Stickl und Engelhardt (11.), in der eine Mikromethode zur Gewinnung und Verarbeitung von Patientenblut beschrieben wird. Da für unsere eigene Methode größere Mengen Blutes der jeweiligen Patienten zur Verfügung standen, waren wir in der Lage, den Versuchsvorgang im Sinne einer Vereinfachung abzuwandeln. Im Prinzip blieb er der gleiche.

a) Isolierung von Antigenen aus Streptokokken:

Auf künstlichem Nähragar, der mit Vollblut und Glucose angereichert war, ließ man bei 37° C mehrere Tage lang eine Reinkultur beta-haemolysierender Streptokokken heranwachsen. Zu den beta-haemolysierenden Streptokokken gehören nach der Gruppeneinteilung von Lancefield Streptokokken der Gruppen A - Q, von denen die meisten (nämlich die Gruppen A, C, D, F, G, H und K) menschenpathogen sind. Verschiedene, von den pathogenen Streptokokken gebildete Toxine, die z.T. Enzymcharakter haben, sind für das pathogenetische Geschehen verantwortlich:

1. Die Streptolysine (= Haemolysine), von denen zwei Arten existieren: Das Streptolysin O, ein Protein, hat antigenen Charakter und bewirkt im menschlichen Organismus die Bildung von Antistreptolysin, welches als Labortest als sogenannter ASL titriert wird. Es wird durch die Lancefield-Gruppen A, C und G gebildet. - Das Streptolysin S weist keine antigene Wirkung auf.

2. Das Fibrinolysin (= Streptokinase) verdaut Fibrin und andere Proteine. Seine Wirkung kann durch entstandene, spezifische Antikörper (Antistreptokinase) gehemmt werden.

3. Auch die Hyaluronidase (= spreading factor), die die Gewebeporosität erhöht und Hyaluronsäure spaltet, ist ein Ferment mit antigener Wirkung und induziert Antikörperbildung (Antihyaluronidase).

4. Die Streptodornase und

5. das erythrogene Toxin, das für die Entstehung des Scharlach-Exanthems verantwortlich ist.

Die letzteren Beiden spielen in unserem Zusammenhang eine geringe Rolle.

Vor allem durch Freisetzung der genannten, antigenwirksamen Toxine und Fermente spielen Streptokokken in den sogenannten Fokalherden ihre dominierende Rolle (68.). - Mit der genannten Reinkultur beta-haemolysierender Streptokokken wurde 1 l sterile Dextrose-Bouillon beimpft (bestehend aus Fleischwasser, Pepton, NaCl, Na_2HPO_4 und Dextrose (67.)) und 4 Tage lang bei 37°C im Brutschrank unter sterilen Bedingungen aufbewahrt. Nach 4 Tagen hatten sich die Streptokokken genügend vermehrt. (In flüssigen Nährsubstraten führen Streptokokken keine homogene Trübung herbei, sondern bewirken in Folge von Agglomeration einen Bodensatz, an dem eine ausreichende Vermehrung sichtbar ist). Die Lösung wurde nun in kleinen Portionen mit Ultraschall von ca. 50 - 60 KHz behandelt. Hierzu diente ein amerikanisches "Branson"-Sonic-Power-Gerät. Man erreichte durch den Ultraschall auf mechanischem Wege ein Zerreißen der Bakterienmembranen, und somit eine Freisetzung der Antigene, die im ausströmenden Plasma und in den Membranen enthalten sind. Das Bouillon-Antigen-Gemisch, welches natürlich noch die Membranbruchstücke der Streptokokken enthielt, wurde anschließend 4 Stunden lang bei 70°C aufbewahrt, um eine Infektion der arbeitenden Personen mit eventuell noch intakten Streptokokken zu vermeiden. Eine Zerstörung der antigenen Eigenschaften fand dadurch nicht statt, wie die späteren Versuche zeigten. Daraufhin ausgeführte Sterilitätsproben verliefen positiv. (Sie waren jedoch schon unmittelbar nach der Beschallung positiv gewesen). Das Gemisch wurde nun in sterilen Gefäßen und bei hoher Umdrehungszahl

(4000 U/min.) 30 Minuten lang zentrifugiert, um die zerstörten Bakterienmembranen zu entfernen. Der Überstand wurde mit einem sterilen Saugheber abgehoben. Das Zentrifugat (zerstörte Membranen) wurde verworfen. Der Zentrifugationsvorgang wurde noch 2-mal wiederholt, um eine möglichst reine Antigenlösung zu erhalten. Die Antigenmoleküle blieben selbstverständlich auch hier in Lösung. Die Flüssigkeit wurde nun in kleine, verschraubbare, sterile Plastikgefäße zu je 5 ml abgefüllt und in der Tiefkühltruhe bei ca. minus 10° C aufbewahrt. Man vermied dadurch, daß die Lösung mehrmals aufgetaut werden mußte, wobei die Gefahr der molekularen Zerstörung oder Veränderung der Antigene, die ja hochmolekulare empfindliche Eiweißstoffe sind, bestanden hätte (67.). Eine einmal aufgetaute Lösung wurde nach Gebrauch verworfen.

b) Isolierung der immunkompetenten Lymphozyten aus Patientenblut:

Eine 0,2 ml Liquemin ("Liquemin" Roche, enthält 5000 E Heparin/ml) enthaltende Injektionsspritze wird ad 2,0 ml mit Venenblut des zu untersuchenden Patienten aufgefüllt. Die Spritze wird eine halbe Stunde lang mit der Kanüle nach oben senkrecht aufgestellt (hierzu sind besonders geeignet die Einmalspritzen aus Polypropylen und Polyäthylen, da sich deren Kolben nicht von selbst verschieben kann). Es tritt nun die Blutsenkungsreaktion ein. Auf die Kanüle wird nun ein dünner Gummischlauch aufgesetzt, durch den nun der Serumrückstand, der den Hauptteil der Lymphozyten enthält (Stickl) in ein Reagenzglas gepreßt werden kann und zur weiteren Verwendung zur Verfügung steht. Das untere Viertel des Serumrückstandes wird verworfen, da sich hierin der Hauptteil der das Meßergebnis störenden Granulozyten befindet. (Stickl). Der Rückstand wird nun mit etwa der gleichen Menge TCM 199 (Difco) (= Tissue culture Medium) versetzt. Das ganze wird 5 Min. lang bei geringer Umdrehungszahl (schonend, um nicht die Lymphozytenmembranen zu schädigen) zentrifugiert. Am Boden des

Glases befinden sich als Zentrifugat angereichert die Lymphozyten neben Leukozyten (eine Verunreinigung mit Erythrozyten war leider nicht zu vermeiden). Nach Abheben des Rückstandes wurde dieses wiederum mit 0,7 ml TCM 199 versetzt.

c) Zur Durchführung des Versuches

standen folgende zwei Reagenzien zur Verfügung:

1. sterile Nährbouillon, die eine quantitativ nicht definierte Menge an Antigenen aus Streptokokken enthielt,
2. eine physiologische Lösung, (TCM 199), die die intakten Lymphozyten jeweils eines bestimmten Patienten als Aufschwemmung enthielt,
3. außerdem besorgten wir uns reine physiologische Dextrose-Nährbouillon.

Es wurde nun wie folgt verfahren:

In ein schmales, verschließbares Reagenzglas gab man 0,05 ml reine Nährbouillon. In ein 2. Gläschen pipettierte man 0,05 ml der die Streptokokken-Antigene enthaltenden Lösung (Lösung I). In beiden Gläschen war also das grundlegende Lösungsmedium Bouillon, um etwaige osmotische Differenzen der zwei Lösungen auszuschließen, welche ja Unterschiede der Lyse verursachen könnten. In beide Gläschen wurden nun 0,1 ml der Lymphozytenaufschwemmung des Patienten (Lösung II) pipettiert. Der Inhalt des 1. Gläschens (ohne Antigene!) galt als Vergleichslösung, der des 2. Gläschens (mit Antigenen!) als Meßlösung. Es mußte sich nun in beiden Gläschen die gleiche Lymphozytenzahl befinden. Beide Gläschen wurden kurz geschüttelt, verschlossen, und genau 4 Stunden lang im Brutschrank bei 37° C aufbewahrt.

Hierzu sei erwähnt, daß wir durch Versuche mit kürzerer Bebrütungszeit feststellen konnten, daß innerhalb der ersten drei Stunden nur relativ wenige Zellen lysierten, daß sich aber der Hauptteil der Zytolysereaktion innerhalb der 4. Stunde abspielt. Es war hier folglich auf einen exakt durchgeführten Zeitplan zu achten: Die Zellen mußten sofort

nach Ablauf der 4 Stunden. und bei jedem Patienten etwa mit gleicher Schnelligkeit ausgezählt werden, denn auch bei Raumtemperatur (die Gläschen wurden nach der Entnahme aus dem Brutschrank sofort abgekühlt) reagierten die Zellen weiter, wenngleich mit geringerer Geschwindigkeit.

Es wurden nun nach nochmaligem vorsichtigem Schütteln (zu grobes Schütteln, z.B. mit einer Schüttelmaschine wirkte zellmembranzerstörend und verfälschte die Lysewerte) in beiden Präparaten jeweils die intakten Zellen ausgezählt. Die lysierten Zellen auszuzählen hatte sich als zu ungenau erwiesen, denn die "Zelltrümmer" waren oft nicht mehr als ehemalige Lymphozyten zu erkennen, da sie leicht mit Thrombozytenanhäufungen u.ä. verwechselt werden konnten. Die Auszählung wurde unter einem Phasenkontrast-Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung in der Neubauer-Zahlkammer durchgeführt. Die Zellen waren bei heruntergeschraubtem Kondensor am besten sichtbar. Die auszuzählenden Lymphozyten waren leicht mit den zahlreichen Erythrozyten zu verwechseln, deren Anwesenheit man nicht vermeiden konnte, und die man an ihrer Stechapfelform bzw. an dem im Gegensatz zu den Lymphozyten granulierten Zellplasma erkennen konnte. Die Präparate waren ja nicht gefärbt. Folglich war zunächst eine gewisse Einarbeitungszeit nötig, um die beiden Zelltypen gut voneinander unterscheiden zu können. Eine Zelle wurde als lysiert betrachtet, wenn ihre sonst gut sichtbare Membran irgendwo deutlich unterbrochen war, bzw. eine exzessive Aufquellung aufwies (12.). Manchmal konnte ein überlagernder Thrombozyt eine solche Unterbrechung vortäuschen. Schematisiert sah das etwa folgendermaßen aus:



nicht lysierte Zelle



lysierte Zellen

Es konnte öfters eine Klumpung und Aggregierung der morphologisch veränderten Blutzellen beobachtet werden. - An der

Reaktion nehmen übrigens auch die Thrombozyten teil (11.), was jedoch nicht quantitativ ausgewertet wurde.

Das Blut der Versuchspersonen war durch Lagerung und Transport beim Zeitpunkt des Versuchsbeginns öfters schon mehrere Stunden alt. Stickl und Engelhardt (11.) hatten jedoch gezeigt, daß die Zellen auch noch nach 2 Tagen vollständig erhalten sind und keinerlei Reaktionsunterschiede gegenüber frisch gewonnenen Zellen aufweisen.

Der methodische und individuelle Fehler bei der Auswertung von Zytolyse-Tests beträgt bei Stickl maximal 18 % (12.). In den vorliegenden Fällen werteten wir vorsichtshalber erst Lysewerte ab 21 % als spezifisch.

Zum Ausschluß von Fehlerquellen der Methode wurden zunächst verschiedene Paralleluntersuchungen durchgeführt, so z.B. orientierende Untersuchungen über den Einfluß des **Z e i t - f a k t o r s** bei der Zellyse. Es zeigte sich, daß nach einer Stunde Inkubation im Brutschrank ca. ein Viertel der endgültigen Lyse-Werte erhalten wurden, diese nach 2 Stunden bereits die Hälfte betrug, und daß das Maximum - wie schon erwähnt - nach 4 Stunden bei 37 Grad Celsius erreicht wurde. Nach dieser Zeit schien also die immunologische Zytolyse beendet zu sein. Nach 24-stündiger Bebrütung waren jedoch jeweils alle Zellen lysiert. Unsere Untersuchungen wurden daher grundsätzlich nach 4-stündiger Inkubationszeit, die als optimal angesehen wurde, durchgeführt.

Die Möglichkeit einer cytotoxischen Reaktion durch versuchsbedingte Zugabe eines Überschusses von Antigen als Ursache der Leukocytolyse und damit der Vortäuschung einer positiven Leukocytolyse wurde durch die Tatsache ausgeschlossen, daß eine Reihe von gesunden Personen (Kontrollen) bei gleicher Methodik keine Cytolysen aufwiesen.

Eine cytotoxische Reaktion durch lytisch wirkende Fermente, die evtl. bei der Antigenherstellung frei würden, wurde durch folgende Versuche ausgeschlossen: Die Zellsuspensionen einiger Patienten wurden zunächst mit den von

uns verwendeten Nieren- bzw. Tonsillenantigensuspensionen inkubiert und parallel dazu noch einmal mit Antigenlösungen genannter Art, die jedoch vorher 30 Minuten lang auf 56 Grad erhitzt wurden. Als Antigen wurde der Überstand verwendet, der nach scharfem Abzentrifugieren des ausgeflockten Proteins zurückblieb. Je 0,05 ml der beiden Antigenlösungen wurden zur Reaktion mit der Leuko-Lymphozyten-Suspension des Patienten gebracht. Bei den von 3 verschiedenen Patienten stammenden Zellsuspensionen bot sich keinerlei Differenz im Ausfall der Ergebnisse. Diese Beobachtung spricht dafür, daß die gefundenen Lyse-Werte nicht durch lysierende Enzyme hervorgerufen sein konnten, da diese nach Angaben von Günther O. (48.) durch 30 Minuten langes Erhitzen der Antigenlösung auf 56 Grad Celsius zerstört worden wären. Wir sind aber mit Stickl der Meinung, daß bei der von uns verwendeten Leukocytolyse-Reaktion eine cytotoxische Teilkomponente besteht, wobei zwar die "Initialzündung der Reaktion" von einer Antigen-Antikörperreaktion ausgeht, sekundär dann aber Zellen wie z.B. die Leukozyten zerfallen und deren Fermente wirksam werden. Die sichtbare Lyse stellt daher den Indikator für die spezifische, d.h. ursprüngliche Antigen-Antikörper-Reaktion dar.

Unter dem Mikroskop kann man in unserer Versuchsanordnung folgende Stadien, in denen die Zytolyse stattfindet, beobachten: Nach einer anfänglichen "Quellungsphase" der Zellen öffnet sich die Zellmembran an irgendeiner Stelle, wobei es zunächst zu einem geringen Plasmaaustritt kommt. Im Laufe der nächsten Minuten kommt es an immer mehr Stellen der Zellmembran zu solchen Plasmaaustritten, bis sich dort, wo sich die Zelle vorher befand, nur noch Membran- und Cytoplasmae Reste befinden (siehe Abb. 1).

Versuche mit dem sog. Rosettenphänomen nach Biozzi (42.) ließen erkennen, daß bei unserer Methode der Leukozytengewinnung in dem zur Untersuchung verwendeten Konzentrat weißer Zellen (s. Methodik) tatsächlich immunkompetente Lymphozyten enthalten sind, die initial durch die erfolgte

Immunreaktion zerfallen, und somit die zur Gesamtlyse führende Kettenreaktion auslösten. Das Wesen des Rosettenphänomens beruht darin, daß immunisierte Tiere gegen ein Antigen immunkompetente Zellen bilden, die an ihrer Oberfläche agglutinierende Antikörper besitzen. Treffen diese auf das spezifische Antigen, so bildet sich eine mikroskopisch sichtbare Rosette, die aus einer in der Mitte liegenden immunkompetenten Zelle (Lymphozyt) und einem diese Zelle umgebenden Kranz des Antigens besteht.

Es sei ausdrücklich erwähnt, daß in unseren Versuchen nur solche Zytolysewerte als "positiv" betrachtet wurden, die mindestens 21 % betragen hatten. Hiermit versuchten wir, Fehler bei der Zählung der Zellen und sonstige nicht vermeidbare Meßungenauigkeiten zu kompensieren. Werte bis zu 21 % betrachteten wir als nicht signifikant.

Teil V

Ergebnisse der eigenen Versuche

Im 1. Kapitel dieser Arbeit wurde im Hinblick auf die Veröffentlichung von Sturm jr. und Mitarbeiter (10.) die Frage diskutiert, ob die Ursache eines Hochdrucks eine generalisierte hyperergische Reaktion des arteriellen Gefäßsystems gegen aus Fokalherden stammende Streptokokkenantigene sein könnte. Der im Durchschnitt stark erhöhte ASL bei Hypertonikern aller Altersklassen wies auf eine solche Möglichkeit hin.

Wir wissen aus den Arbeiten von Hiller und Black (7.) und Stickl und Engelhart (11.), daß Lymphozyten, die einmal mit einem bestimmten Antigen "zusammengekommen" sind, bei einem zweiten Kontakt mit diesem Antigen im Sinne einer gesteigerten Lyse reagieren. Falls Sensibilisierungsvorgänge bei der Entstehung gewisser Hochdruckformen eine Rolle spielen, müßten immunkompetente Lymphozyten bei Hypertonikern bei Kontakt mit entsprechenden Antigenen, in unseren Fällen Streptokokkenantigenen, in erhöhtem Maß lysieren.

In unseren Versuchen wurden die Lysewerte von Normotonikern und Hypertonikern durch Paralleluntersuchungen verglichen. Trifft die Vorstellung von Sturm jr. über die Wirkung der Streptokokken beim Hochdruckranken auch für die zelluläre Allergie zu, so müßte sich das mit der beschriebenen Methode der Leuko-Lymphozytolysen nachweisen lassen. Die Empfindlichkeit der Methode, die von Hiller und Black (7.) zum Nachweis von Allergenen in Fokalherden (chronische Tonsillitis) angewandt wurde, zeigen zwei Einzelbetrachtungen aus dem Kreis der getesteten "gesunden" normotonen Kontrollpersonen:

Bei der Versuchsperson Nr. 20 in Tabelle 1, einer 20-jährigen Krankenschwester, die keine klinischen Symptome irgendeines Streptokokkeninfektes oder irgendeines Herdgeschehens zeigte, fanden sich in der Meßlösung (Lymphozyten der Patientin + Streptokokkenantigen) und in der Vergleichslösung

(Lymphozyten der Patientin + reine Pouillon) als Idealfall genau dieselben Zellzahlen, also keinerlei Zytolyse. Die Patientin konnte auf Grund des Kriteriums der Zytolysereaktion zur Zeit des Versuches keinen Streptokokkenantigene streuenden Infekt oder Herd gehabt haben.

Im Gegensatz hierzu steht folgendes Ergebnis: Ein 19-jähriges Mädchen (Patienten Nr. 29, Tab. 1) hatte bei normalem Blutdruck ebenfalls keine klinischen Anzeichen irgendeines Infektes und sollte als Kontrollperson gewertet werden. Die Allergozytolyse-Reaktion ergab jedoch in der Meßlösung eine gegenüber der Vergleichslösung signifikant erhöhte Lyse von 24 %. Bei einer genauen klinischen Untersuchung auf einen akuten oder chronischen Infekt zeigte sich eine ausgeprägte beidseitige chronische Tonsillitis. Aus den Lakunen der Rachenmandeln ließen sich mit Hilfe des Spatels Eiterstippchen ausdrücken. Außerdem fanden sich bei der Patientin Granulome an verschiedenen Zähnen. Diese beiden Fälle sind jeweils typische Beispiele für größere Gruppen unseres Patientenmaterials. Personen, welche gegen Streptokokken keine, oder nur eine geringe Lyse zeigten (wie unser erstes Beispiel) konnten gut zum Vergleich als Kontrollpersonen herangezogen werden. Personen, welche, ursprünglich als gesunde Kontrollwerte angesetzt, gegen die Erwartung eine signifikante Lyse aufwiesen (zweites Beispiel), waren bei genauer Untersuchung der Tonsillen und Zähne usw. immer Herdträger und wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen. Das Ergebnis einer erhöhten Leuko-Lympho-Zytolyse entsprach bei ihnen durchaus den Befunden, wie sie von Hiller und Black (7.) erarbeitet wurden.

Die Tabelle Nr. 1 gibt einen Überblick über das gesamte, von uns verwertete Patientengut mit Zytolyse-Werten und anderen Laborwerten, die für unsere Ausführungen von Bedeutung sind. ,

Die Tabelle Nr. 2 gibt eine Darstellung der Schwankungen der Leuko-Lympho-Zytolyse gegen Streptokokkenantigen, die beim einzelnen Patienten innerhalb bestimmter Zeiträume auftraten. Es finden sich teils größere, teils

geringere Schwankungen, die nicht auf die Versuchsmethode zurückgeführt werden können (Die Tabelle Nr. 2 enthält Werte von Patienten mit essentieller Hypertonie, renaler Hypertonie und solche von normotonen Kontrollpersonen). Wir sind der Meinung, daß hier Schwankungen der immunologischen Verhältnisse erfaßt wurden.

Gesunde Normotoniker zeigen offensichtlich keine erhöhte Zytolyse gegen Streptokokkenantigen, wie Tabelle 3 zeigt. Gesunde Normotoniker, bei denen nachträglich eine klinische Untersuchung das Vorhandensein von Fokalherden zeigte, wiesen immer eine erhöhte Zytolyse gegen Streptokokken auf (siehe Tabelle 4).

Nach diesen Vorversuchen wurden nun entsprechend der gestellten Aufgabe Hypertoniker getestet.

Die verschiedenen Autoren sind über die Abgrenzung zwischen Normotonie und Hypertonie (3.) geteilter Meinung. Wir richteten uns deshalb nach einer systematischen Aufstellung aus den wissenschaftlichen Tabellen der "Irma Geigy". Jeder Blutdruck über 160 mm Hg. wurde von uns als Hypertonie betrachtet. - In der Reihe unserer Hypertoniker befanden sich einige Patienten mit renaler Hypertonie, welche von den essentiellen Hypertonikern abgesondert werden mußten: Wenn ein Kreatinin-Wert mindestens 1.6 mg% und der Harnstoff mindestens 50 mg% betragen hatte, betrachteten wir den Hypertonus als renal bedingt. Die Erhöhung nur eines dieser Werte sollte hierzu noch nicht genügen.

Es standen uns nun somit Gruppen von Versuchspersonen in jeweils folgender Anzahl zur Verfügung:

83 Patienten mit essentieller Hypertonie.

7 Patienten mit renaler Hypertonie.

33 normotone Kontrollpersonen, die keine signifikante Lyse auf Streptokokkenantigen zeigten (Zytolyse also bis 20 %).

6 normotone Kontrollpersonen, die eine signifikante Lyse (über 20 %) auf Streptokokkenantigene aufwiesen, und bei denen bei der Untersuchung ausnahmslos irgendwelche Herdgeschehen nachgewiesen werden konnten.

Es sei erwähnt, daß sich die Gruppe der Patienten mit renaler Hypertonie (nur 7 Personen) als zu klein erwiesen hatte, als daß wir hiermit zu einem signifikanten Ergebnis gelangen könnten. Eine Zytolyse über 20 % war nur in zwei Fällen nachweisbar. Ein Vergleich mit den Ergebnissen von Sturm jr. war hier also nicht möglich (siehe Tabelle 5).

Die Hauptgruppe unserer Patienten stellten jene mit essentieller Hypertonie dar (Tabelle 6). Hier fanden sich Ergebnisse, welche in Diagrammen nach bestimmten Gesichtspunkten (systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Alter) aufgeschlüsselt worden sind (siehe Tabelle 7, 8, 9).

Die Tabelle 7 zeigt die Zusammenhänge zwischen systolischem Blutdruck und Zytolyse gegen Streptokokkenantigen. Es handelt sich um die Patienten aus den Tabellen 3 und 6, d.h. um Personen aller Altersklassen mit essentieller Hypertonie und um Normotoniker ohne Zytolyse, damit u. U. eine Abhängigkeit der Lyse vom steigenden Blutdruck zu ersehen wäre. Patienten mit renaler Hypertonie, sowie Normotoniker mit signifikanter Zytolyse (Tabelle 4 und 5) wurden nicht berücksichtigt. - Aus unserer Tabelle 7 ist nun folgendes zu ersehen:

Mit zunehmendem systolischem Blutdruck zwischen 100 und 210 mm Hg. ist ein deutlicher, beinahe stufenförmiger Anstieg der Zytolysewerte zu verzeichnen. Die Zytolysen der Patienten mit Blutdruck zwischen 170 und 210 mm Hg. waren im Durchschnitt sogar fast dreimal so hoch wie die der Patienten mit Blutdruck unter 130 mm Hg. Lediglich zwischen 160 und 170 mm Hg ist ein Rückgang der Werte zu verzeichnen. Die Werte zwischen 100 und 120 mm Hg wurden zusammen aufgezeichnet, da Blutdruckwerte zwischen 100 und 110 mm Hg nur in drei Fällen gemessen wurden. Ebenso wurden die Werte zwischen 200 und 245 mm Hg in Mittel genommen, da zwischen 200 und 245 mm Hg nur insgesamt 6 Zytolysewerte zu erhalten waren. Hier war, wie aus der Tabelle ersichtlich, ein mäßiger Rückgang der Lysewerte zu verzeichnen.

In Tabelle 8 sind die Zytolysewerte der gleichen Patienten

in Abhängigkeit vom diastolischen Blutdruck dargestellt. Mit zunehmendem diastolischen Blutdruck ist ein deutlicher Anstieg der Zytolysewerte zu verzeichnen.

Überblickt man die Ergebnisse der Zytolysehöhe bei essentiellen Hypertonus, so wurden im ganzen gesehen aber nicht nur erhöhte Zytolysewerte gefunden. Es gab auch viele Werte mit geringer oder gar keiner Lyse. Wenn man unsere Tabelle 6 betrachtet, die nur Patienten mit essentieller Hypertonie beinhaltet, so finden wir unter diesen 85 Hypertonikern immerhin 43 Patienten, deren Zytolyse 0 % betrug. Wenn man nun noch bedenkt, daß wir uns darauf festgelegt hatten, daß erst Zytolysewerte ab 21 % als signifikant betrachtet wurden, so bleiben nur noch 24 Patienten mit essentieller Hypertonie übrig, deren Lysen wirklich erhöht waren. Diese Tatsachen geben zu der Vermutung Anlaß, daß durch unsere Methode eine Differenzierung der essentiellen Hypertonien möglich sein könnte, und daß es für das Entstehen einer essentiellen Hypertonie in 28 % der Fälle noch eine, bisher nicht beachtete Ursache geben könnte. Damit erscheint der Wahrscheinlichkeitsgrad hoch, daß bei dem komplexen Geschehen der Hochdruckentstehung zumindest in einem Teil der Fälle eine Beteiligung von Streptokokken entsprechend der Theorie Sturm's (10.) möglich ist, fanden sich doch bei zahlreichen Patienten Antikörper mit entsprechend erhöhten Zytolysewerten, welche damit einen deutlichen Hinweis für obige Annahme brachten. Im Gegensatz dazu kann für die Hypertonie der Patienten mit geringerer oder gar keiner Zytolyse gegen Streptokokkenantigen diese Form der Ätiologie nicht angenommen werden. Für diese Formen dürften Entstehungsmechanismen verantwortlich gemacht werden, die nicht in den immunbiologischen Sektor gehören, zumindest nicht, was die Mitbeteiligung einer Sensibilisierung gegen Streptokokkenantigen anbelangt.

Die Verhältnisse zwischen Alter und Zytolyse demonstriert die Tabelle 9. Es wurden hier alle der uns zur Verfügung stehenden Patienten berücksichtigt. Das Ergebnis zeigt recht deutlich, daß ganz allgemein bei höherem Alter eine

höhere Zytolyse gegen Streptokokkenantigen stattfindet. Dies ist wohl primär darauf zurückzuführen, daß wir im höheren Alter mehr Hypertoniker haben. Es ist jedoch auch zu bedenken, daß die Immunität bekanntlich eine sich im Laufe des Lebens verändernde Größe darstellt, deren Maximum entsprechend dem immunologischen Reifungsgrad im mittleren Lebensalter auftritt. (In unserem Diagramm befindet sich ein Maximum zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr). Die Tatsache, daß sich der Grad der Zytolyse im höheren Alter zu steigern scheint, könnte auch eine Erklärung darin finden, daß im höheren Alter immer mehr wirksame Herde entstehen, die im Sinne einer Art Dauerimpfung den Titer der Lyse "obenhalten", ja ihn sogar noch steigern können.

Weiterhin wurde das Verhalten zwischen Antistreptolysintiter und Zytolyse überprüft. Hierzu die Tabelle 10: Mit zunehmendem Grad der Zytolyse gegen Streptokokken ist ein Ansteigen des ASL nicht zu verzeichnen. Der ASL unserer Patienten schwankt vielmehr unregelmäßig bei den verschiedenen Zytolysewerten. - Zwischen ASL und Leukozytolyse besteht also offenbar kein direkter Zusammenhang. - Das Gleiche geht aus Tabelle 11 hervor, in der die Abszisse dem systolischen Blutdruck und die Ordinate wiederum der ASL-Titerhöhe entspricht. Auch hier ist bei zunehmendem Blutdruck kein Ansteigen der Antistreptolysintiter zu sehen.

Die Ergebnisse von Sturm konnten von uns nicht bestätigt werden. Nun zeigt eine ASL-Erhöhung lediglich, daß derzeit, oder kurz vorher ein Streptokokkeninfekt abgelaufen ist. Ist ein von einem ursprünglichen Streptokokkeninfekt induzierter Prozeß autonom geworden, so ist bei seinem weiteren Ablauf eine Mitwirkung von Streptokokken nicht mehr nötig, denn selbst bei Abheilung eines früher bestandenen Herdes läuft der sekundäre Prozeß jetzt z.B. an der Niere weiter. In diesen Fällen ist ein erhöhter ASL nicht mehr zu erwarten. Die Lymphozytolyse gegen Streptokokken wird jedoch in einem Teil der Fälle noch erhöht sein.

In der geschilderten Versuchsreihe von Sturm jr. war bei Hypertonikern auch eine Erhöhung der Fibrinogenwerte beobachtet worden. Auch für diesen Fall ist bei unseren Patienten, wie aus Tabelle 12 ersichtlich, in Bezug auf die Blutdruckhöhe kein klarer Anstieg der Fibrinogenwerte auf pathologische Werte beim Hochdruck zu verzeichnen.

Ähnliches gilt für die in Tabelle 13 dargestellten Verhältnisse zwischen den Fibrinogenwerten und der Zytolyse gegen Streptokokken. Auch hier schwanken die Fibrinogenwerte unabhängig vom Grad der Zytolyse.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE:

Wie wir sahen, fand sich bei den von uns getesteten Patienten mit Hochdruck eine relativ große Gruppe (28 %) mit einer Leuko-Lymphozytolyse als Folge einer chronischen Auseinandersetzung des Organismus mit Streptokokkenantigenen. Bei der Suche nach Ursachen einer Streptokokken-Genese für diesen Vorgang stößt man zwangsläufig auf die Frage nach der Auswirkung eventuell bestehender Herde (chronische Entzündungen).

Jeder Herd stellt zunächst ein lokal wirkendes Störfeld dar und induziert erst nach Verschiebung des normalerweise bestehenden Gleichgewichts zwischen Herd und der allgemeinen Abwehr des Organismus einen generalisierten Prozeß, der das Mesenchym in verschiedener Intensität in Mitleidenschaft zu ziehen in der Lage ist. Jeder chronische Entzündungsprozeß und jeder Prozeß, bei dem es zu einem Abbau von arteigenem Gewebe kommt, das dann körperfremd wird, vermag zu einer Reaktion am Mesenchym zu führen. Durch dessen Erkrankung entstehen dann diffuse klinische Symptome, so daß scheinbar nicht verständliche und nicht einer bestimmten Erkrankung zuzuordnende Krankheitserscheinungen gefunden werden, deren Erklärung ohne Kenntnis der reaktiven Mesenchym-Reaktion unverständlich erscheint (E. Hiller, 8.) Wir haben demnach zu unterscheiden zwischen dem eigentlichen Herd, der oft im Hintergrund bleibt und der sekundär induzierten Mesenchym-Reaktion an Gefäßen, Nerven, Organen usw., die, wie erwähnt, mit ihrer entsprechenden Symptomatologie dann im Vordergrund des klinischen Geschehens steht. Es

gibt keine spezielle "Herdkrankheit", sondern ein Herd ist das Störfeld für ein diffus erscheinendes Krankheitsbild bzw. für eine Kombination verschiedener Symptome (Muskelschmerzen, Kopfweh, Hochdruck, ect.). Man sollte also eher von einer Mesenchym-Reaktion auf die Herdwirkung sprechen (E. Hiller, 8.).

Der Kliniker kennt Krankheitsfälle, die mit einem Herd in Zusammenhang standen, Fälle, bei denen die Herdsanierung nachweislich einen klinischen Erfolg brachte. In bestimmten Fällen gelingt jedoch weder der Nachweis eines Herdes noch führt eine Herdentfernung bei offenbarem oder vermuteten Zusammenhang von Herd und Krankheitserscheinungen zu einer klinischen Besserung (E. Hiller, 8.). Manchmal wird sogar eine Verschlechterung klinischer Symptome nach einer ausgedehnten Herdsanierung festgestellt, ein Umstand, der die Gegner der Herdlehre immer wieder veranlaßt, jegliche Herdsanierung abzulehnen. Bei Kenntnis der Physiologie des Bindegewebes ist es jedoch gar nicht zu erwarten, daß in jedem Falle einer Fokalsanierung irgendwelche durch den betreffenden Herd verursachten klinischen Symptome sofort verschwinden müssen. Dies ist gar nicht möglich, da Organzellen, wie wir heute wissen (76,80) erst sekundär durch Stoffwechselveränderungen geschädigt werden, auf die von einem bestimmten Stadium ab die Entfernung des primär wirkenden Herdes gar keinen Einfluß mehr hat. Zwischen der Einwirkungsmöglichkeit eines Herdes auf bestimmte Organe und diesen Organen liegt als "Puffersystem" lockeres Bindegewebe (Mesenchym), welches zunächst als Folge der Herdwirkung erkrankt und damit sekundär Organsysteme irritiert (80, 81.). Diesem Mesenchym (Pischinger 76, 77, 81.) maß man früher keine andere Bedeutung als die eines Füllgewebes zu. Seine Bedeutung ergibt sich aber schon allein bei Betrachtung der Entwicklungsgeschichte. Bevor nämlich im Keimling ein spezielles Organ angelegt wird, differenziert sich ein Gewebe, das zwischen den übrigen Teilen des Organismus liegt, nämlich das embryonale Mesenchym. Zwischen seinen Zellen, den Fibroblasten, befindet sich die Inter-

zellularflüssigkeit, ein Produkt dieser Zellen. Erst später wachsen dann Kapillaren, Bindegewebsfasern und Nerven ein. Das lockere Bindegewebe nimmt 50 % der Körpermasse ein. Erfolgt ein pathogener Reiz, z.B. eine Infektion, so kommt es sekundär zu einer messbaren Stoffwechselacceleration des Mesenchyms (Junge-Hülsing, 80.), die bei ständiger Reizsummutation über Funktions- und Strukturänderungen zu bleibenden Schäden führt. Die sogenannte Transitstrecke von der Kapillare zur Zelle wird breiter, es kommt zur Ablagerung von Kollagen und Mucopolysacchariden. Hierdurch muß es zwangsläufig zu einer Behinderung des Säfteaustausches von der Kapillare zur Zelle kommen; es resultieren somit Stoffwechselveränderungen der Peripherie, ausgelöst durch eine Sekundärerkrankung des lockeren Bindegewebes, also des Mesenchyms. Nach Untersuchungen von Junge-Hülsing ist hierbei nicht so sehr der primäre Umfang des Reizes von Bedeutung, sondern vielmehr die Tatsache des Dauereffektes, der dem Bindegewebe offenbar keine Zeit mehr läßt, den gestörten Zellstoffwechsel zu regenerieren.

Mesenchymreaktionen werden durch Reize aller Art, selbstverständlich auch durch allergisch-immunologische Reize ausgelöst. Chronische Herde wirken durch rezidivierende Einschwemmung von Bakterienbestandteilen und Abbauprodukten aus körpereigenem Gewebe. Man könnte diesen Vorgang als dauernd stattfindende Antigen-Impfungen bezeichnen. Auf Stoffe, die durch rezidivierende Antigeneinschwemmung den Mesenchymstoffwechsel zu stören in der Lage sind, hat E. Hiller (8.) hingewiesen. In chronischen Entzündungen (Herden) entstehen nach Untersuchungen dieses Autors sowohl bakteriell wie abakteriell Bruchstücke von Gewebs- bzw. Bakterieneiweiß (Polypeptide), wobei gewisse Fraktionen nachgewiesen wurden, die in der Lage waren, eine Sensibilisierung des Organismus zu bewirken. Bei hyperergischer Reaktion am entsprechenden Mesenchym wären dabei klinische Erscheinungen von Seiten der Muskulatur, der Gelenke, des Endocards, der Niere, der Gefäße erklärlich. Aber auch die Ursache funktioneller Störungen in der Gefäßregulation und organischer Veränderungen der Intima und Media wäre hier zu finden.

Bereits im lokalen Herdreaktionsgeschehen laufen begrenzte, immunologische Reaktionen ab, die durch eine sich dauernd wiederholende Antigen-Antikörper-Reaktion mit Einwanderung von sensibilisierten immunkompetenten Zellen zu einer Vergrößerung des Herdes führen. Hiller (8.) sieht in dieser Vergrößerung des Primärherdes einen Lokalisierungsversuch des Organismus gegenüber der Herdwirkung, doch liegt hier wiederum der Keim für eine mögliche Schädigung des gesamten Mesenchyms dadurch, daß durch einen nicht mehr zu unterbrechenden Ablauf einer Antigen-Antikörper-Reaktion mit Freisetzung immer neuer und anders gearteter Antigene aus dem ursprünglichen Lokalherd ein sich vergrößernder, lokalisierter Sekundärherd wird. Es besteht die Möglichkeit, daß Antigen-Antikörper-Komplexe immer wieder ins strömende Blut gelangen und sich an Organe, z.B. an der Niere, festsetzen und hier nun einen weiteren immunologischen Prozeß induzieren. Diese Art von Schädigungsmöglichkeit ist durchaus bekannt; so finden sich bekanntlich bei der Endocarditis solche Einlagerungen von Antigen-Antikörper-Komplexen in den Herzklappen und im Endomyocard, bei der rheumatischen Synovitis solche in der Synovia des Gelenkes und bei der chronischen Nephritis - wie erwähnt - an der Niere.

In der vorliegenden Arbeit haben wir festgestellt, daß in ca. 28 % der Hochdruckfälle zelluläre Antikörper gegen Streptokokkenantigen nachweisbar waren. Die Streptokokken als Antigene könnten bei den genannten 28 % unserer Fälle eine Beeinflussung des Mesenchyms im Sinne Pischingers (76, 77, 81.) und Junge-Hülsings (80) bewirkt haben und so als immunologische Mitursache des Hochdruckgeschehens angesehen werden.

Ein anderer Weg wäre der, daß sich Antigen-Antikörper-Komplexe im Gefäßsystem ablagern, wie dies bei der chronischen Nephritis oder bei rheumatischen Gefäßveränderungen der Fall ist. Damit wäre die eingangs erwähnte Möglichkeit gegeben, daß einem Teil der essentiellen Hochdrücke eine nicht erkannte Nephritis zugrunde liegt. So fand Letterer (75) solche Globulin-Komplement-Komplexe in den Basalmembranen der

Niere in vielen Fällen schon zu einem Zeitpunkt, zu dem ein histologisch faßbarer Schaden an der Niere noch nicht vorhanden war. Neugebildete, spezifische Antikörper könnten mit dem in der Kapillarwand fixierten Fremdprotein zusammentreffen, welches durch Permeabilitätssteigerung dorthin gelangte. Die gebildeten Immunkomplexe wären dann Ausdruck und Resultat direkter, gegen Gefäßwandproteine gerichtete Immunreaktionen. Durch Änderungen in der chemischen Zusammensetzung der Gefäßproteine und -mucopolysaccharide der Niere könnten antigenwirksame Verbindungen entstehen, die dann Antikörperbildung verursachen (21). Bereits fertige Antigen-Antikörper-Komplexe könnten durch die Endothelschicht in den Bereich der Basalmembran gelangen. Dies wäre durch die Permeabilitätserhöhung der Kapillarwand ermöglicht, welche durch gefäßaktive Amine verursacht wird. Diesen Vorgang könnte man als indirekte zytotoxische Reaktion bezeichnen. Nach dem Coombs-Schema hätten wir hier eine immunologische Reaktion vom Grundtyp 3.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Wir waren in unseren Betrachtungen von Sturm's Arbeit über die Wirkung von Streptokokkeninfekten bei Hypertonikern ausgegangen. Die von ihm bei Patienten mit essentieller Hypertonie und renaler Hypertonie gefundenen deutlich erhöhten ASL-Titer veranlaßten uns, der Frage nachzugehen, ob zelluläre Antikörper gegen Streptokokkenantigen bei solchen Patienten nachweisbar seien.

Zur Untersuchung gelangten insgesamt 136 Patienten (s.S. 32), davon 83 Patienten mit essentieller Hypertonie, 7 mit renaler Hypertonie und 33 Kontrollpersonen. Weitere 6 Kontrollpersonen hatten Streptokokkeninfekte und konnten nicht verwertet werden. Bei 7 Patienten waren zu einer sinnvollen Verwertung nicht genügend Daten vorhanden.

Wir fanden folgende Ergebnisse:

1. gesunde Patienten zeigen keine Leuko-Lymphozytolyse gegen Streptokokkenantigen.
2. wenn eine scheinbar gesunde Kontrollperson ohne Hochdruck erhöhte Zytolysewerte zeigte, so fand sich immer eine chronische Entzündung (Herd).
3. von 85 Patienten mit essentieller Hypertonie zeigten 28 %, das sind 24 Fälle, eine über 20 % erhöhte Zytolyse gegen Streptokokkenantigen, als Ausdruck einer chronischen Auseinandersetzung mit einem Herd.
4. mit steigendem systolischen Blutdruck fanden wir auch zunehmende Zytolysewerte, ebenso mit steigendem diastolischen Blutdruck.
5. ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Zytolyse bestand insofern, als daß wir im höheren Alter mehr Hochdruckkranke und mehr Herdträger finden.
6. einen Zusammenhang zwischen ASL-Titerhöhe und Zytolyse sowie zwischen ASL-Titerhöhe und systolischem Blutdruck konnten wir nicht finden.
7. ebenso ergaben sich keine Beziehungen zwischen Fibrinogenwerten und Zytolyse sowie zwischen Fibrinogen und Blutdruckhöhe.

Auf Grund der Ergebnisse ist die Frage zu diskutieren, ob nicht, wie von gewissen Autoren vermutet, bei bestimmten Hochdruckformen ein durch Fokalherde induziertes immunologisches Geschehen abläuft, welches über die auf den vorigen Seiten geschilderten Wege zur Hypertonie zu führen vermag.

T e i l VI

Überblick über das eigene Patientengut
=====

Nr.	Name	Lyse auf Streptokokk.	Lyse auf Tonsillen	Lyse auf Niere	Alter	R.R.	Fibrinogen (in mg %)	ASL	Harnstoff	Kreatinin	Cholesterin	Harnkonzen- trat. Versuch	SGOT	SGPT	Blutsenk- Reaktion	n.b.
1	F.M.	16	30	-	77	140/ 80	230	100	60	0,85	-	-	-	-	-	K
2	B.E.	47	66	-	45	205/115	-	125	102	1,7	-	1022	-	-	-	H renal
3	M.G.	0	5	-	65	220/100	390	100	98	1,4	-	-	-	-	24/55	H
4	H.K.	3	19	-	67	240/100	160	250	48	1,5	265	-	-	-	42/86	H
5	S.S.	33	40	57	70	195/ 90	295	100	40	1,2	-	-	-	-	11/33	H
6	R.F.	35	40	14	59	150/105	260	100	30	1,25	340	1024	-	-	5/13	H
7	R.M.	11	29	-	36	140/ 95	-	666	46	0,9	-	-	-	-	2/ 4	K
8	Z.H.	0	0	-	49	135/ 90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	K
9	Z.D.	12	12	-	25	120/ 85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	K
10	S.J.	11	22	-	69	150/ 85	-	-	30	-	-	-	16	-	46/90	K
11	R.E.	9	27	-	68	160/ 85	340	125	100	2,0	-	1012	-	-	6/16	H renal
12	C.K.	40	40	-	87	160/105	350	100	36	0,95	-	-	-	-	-	H
13	S.Z.	10	19	-	82	205/110	400	100	42	1,15	250	-	-	-	18/38	H
14	S.F.	0	0	61	66	245/130	-	-	25	-	-	-	9	8	31/61	H
15	A.F.	0	0	77	69	135/110	600	100	61	2,8	-	-	-	-	20/45	H renal
16	A.G.	22	24	78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	S.E.	24	25	47	65	160/ 90	390	125	45	0,75	-	-	-	-	10/21	H
18	S.W.	17	20	82	68	185/ 90	350	-	27	1,1	-	-	10	10	10/27	H
19	K.M.	23	26	75	69	185/ 85	310	-	25	1,5	-	-	-	-	9/18	H
20	M.B.	0	0	0	20	normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	K
21	B.T.	21	25	45	83	160/ 90	380	166	30	1,5	-	-	-	-	17/18	H
22	W.H.	-	0	26	24	140/ 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	H.A.	0	29	36	37	165/100	390	166	49	1,3	-	-	-	-	8/21	H
24	B.E.	0	0	12	45	170/ 90	450	100	30	1,3	-	-	-	-	29/30	H
25	M.F.	0	27	45	75	190/ 90	340	100	45	2,0	-	-	-	-	26/52	H
26	T.S.	10	15	-	60	195/100	350	250	-	-	-	-	-	-	-	H
27	T.M.	0	40	-	81	210/120	360	100	56	-	-	-	-	-	-	H
28	A.G.	21	25	30	17	120/ 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(K)
29	A.P.	24	25	30	19	120/80	225	833	-	-	-	-	-	-	-	(K)
30	M.W.	0	0	10	18	120/ 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	K
31	B.M.	4	18	44	82	190/110	-	-	85	1,8	-	-	-	-	21/52	H renal
32	Z.F.	0	0	0	76	190/110	520	-	76	-	-	-	-	-	21/46	H
33	M.M.	20	20	29	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	K.K.	39	53	67	50	210/110	370	125	-	1,46	-	1018	-	-	-	H
35	F.A.	0	0	10	74	240/120	270	-	52	-	180	-	-	-	30/45	H

Nr.	Name	Lyse auf Streptokokk.	Lyse auf tonsillären Niere	Alter	R.R.	Fibrinogen (in mg %)	ASL	Harnstoff	Kreatinin	Cholesterin	Harnkonzentrat. Versuch	SGOT	SGPT	Blutsenk. Reaktion	n.b.
36	W.R.	19	20	33	24	120/ 85									K
37	M.P.	0	0	0	22	125/ 85									K
38	A.I.	33	30	39	38	135/ 90									(K)
39	K.F.	30	28	38	65	195/120		65			1016				H
40	E.K.	38	22	19	85	200/ 90	-	50	-	-					H
41	P.M.	29	35	41	83	210/110	-	60	-	-	1015				H
42	F.H.	0	0	37	75	195/120	600	-	-	-					H
43	F.G.	0	0	38	30	165/115	200	125	34	1,0	205	1025		2/ 6	H
44	K.L.	5	2	80	61	170/ 80	700	833	49	-	-			115/121	H
45	M.F.	0	0	11	70	180/100	-	-	57	0,72	-	11	9	38/70	H
46	N.K.	5		34	71	190/ 80	-	-	36	1,18	-			37/82	H
47	S.H.	0	0	70	81	190/100	195	-	-	1,3	-			6/22	H
48												9	22	8/25	
49	H.H.	0	4	39	41	170/110	230	-	-	-	-	11	15	34/62	H
50	B.K.	7	37	58	78	210/100	420	166	54	1,4	174				H
51	D.H.	0	22	50	53	180/130	370	-	-	-	-	4	13	2/4	H
52	F.M.	0	20	30	63	190/120	-	-	57	-	-	1015			H
53	S.A.	13	34	60	74	220/100	-	-	54	-					H
54	S.P.	30	56	53	58	180/110	580	100	25	1,3	-			9/16	H
55	G.A.	38	55	69	56	180/110	520	250	30	1,1	270			16/37	H
56	B.B.	0	0	45	71	195/100	-	-	32	1,7				16/42	H
57	S.R.	0	18	40	40	130/90									K
58	M.H.	9	37	48	66	200/ 70	390	100	75	1,0	290			40/80	H
59	N.F.	0	10	26	82	190/ 90	390	100	38			13		19/35	H
60	P.M.	0	0	0	12	110/80						54	23	30/91	K
61	B.M.	0	0	17	70	115/ 75						54	27	28/36	K
62	W.A.	40	48	-	57	190/120	470	125	42	1,7	292			30/55	H
63	L.M.	30	52	47	62	150/ 70	330	100	38	-	-				(K)
64	S.A.	0	0	40	44	150/ 95	-	-	41	1,2	244			7/23	H
65	B.H.	0	0	30	68	210/120	-	-	42	-				31/48	H
66	B.M.	27	22	25	75	185/110	-	-	48	-	285	11	9	16/29	H
67		0	0	0	28	130/ 90									K
68	E.M.	19	19	31	80	120/ 80	-	-	52	-				120/140	K
69	M.A.	7	8	74	68	160/ 90	-	100	52	1,0	-	11	7	22/52	H
70	G.M.	0	0	17	63	190/100	470	125							H

Nr.	Name	Lyse auf Sereptokokken	Lyse auf Viskullen	Lyse auf Niere	Alter	R.R.	Fibrinogen (in mg %)	ASL	Harnstoff	Kreatinin	Cholesterin	Harnkonzen- trat.Versuch	SGOT	SGPT	Blutsenk. Reaktion	n.b.
71	B.B.	36	16	40	77	205/105	385	100	35	-	205				55/91	H
72	H.R.	0	0		61	180/100	-	-	52	-	215	18	11		10/30	H
73	O.I.	6	10	39	60	180/120	450	100				11	11		40/79	H
74	R.A.	16	14	19	61	170/ 95	417	100	42		228	7	9			H
75	G.I.	30	30	57	18	120/ 80	275	125	41						44/76	(K)
76	G.E.	0	0	29	66	160/ 90	250	166	35	0,7	-				71/78	H
77	D.A.	19	19	38	56	160/110	280	100	64	1,6					11/27	H renal
78	W.F.	0	15	53	61	155/100	330	100	-	1,4	120				10/24	H
79	H.O.	0	0	65	59	155/100	600	100	-	1,0	340	16	9		23/50	H
80	H.A.	15	18	17	70	150/ 90	380	100	-	1,2		9	4,5		4/11	K
81	P.M.	15	6	29	77	170/100	420	100	51	1,08	182				112/120	H
82	G.H.	0	0	0	44	100/ 60	-	100	45	2,4	-	11	11			K
83	F.H.	18	28	15	77	160/ 90	390	100	39	1,35	320	9			30/35	H
84	M.J.	0	0	28	76	100/ 65	-	100	-	1,06	208					K
85	M.G.	0	30	10	70	160/ 90	250	-	50	1,55	210				21/50	H
86	N.H.	26	20		48	200/120	450	125	54	1,15	285				140/148	H
87	B.J.	0	0		48	200/105	360	333	77	1,4	225				20/42	H
88	H.M.	0	0	30	82	160/ 90	240	333	-	-	180					H
89	L.K.	0	0	0	76	140/ 80	-	-	-	-	230					K
90	G.P.	24	21	30	68	160/ 90	220	100	42	1,3	270				29/58	H
91	R.M.	0	0	60	49	160/ 90	385	166	21	1,55	195					H
92	L.R.	0	0	52	73	200/ 90					203	15	6			H
93	S.M.	6	11	60	47	170/ 75					250	22	22		7/24	
94	P.M.	12	18	65	68	180/ 90			45						70/110	H
95	B.K.	25	25	60	77	185/100			71						33/72	H
96	N.E.	33	38	55	57	185/ 95										H
97	S.H.	3	14	65	45	120/ 80			45							K
98	K.A.	0	10	47	72	180/ 85									2/ 8	H
99	W.E.	0	27	37	77	190/ 90			53	1,32					40/80	H
100	K.F.	10	17	30	78	180/100			34			4	9		17/39	H
101	D.U.	0	0	16	89	220/110			52	1,24	255				12/30	H
102	S.A.	10	0	40	65	210/100			45	1,22	166	9	11		17/44	H
103	G.G.	50	42	44	75	180/ 95			30	1,06	198	4	7			H
104	B.E.	40	34	37	28	170/105			33	0,95	280				6/17	H
105	B.H.	0	10	20	71	180/ 95			48	1,45	196				44/90	H

Zu Tabelle 1:

Bei allen unseren Patienten wurde der Zytolyse-Wert im Ansatz mehrmals gemessen; es werden daher in unserer Tabelle jeweils die Durchschnittswerte aufgeführt. Werte, die bei der Auszählung 6% Lyse nicht überschritten hatten, werden als 0% Lyse angegeben.

Abkürzungen in Tabelle 1:

H =	essentielle Hypertonie(ohne klinisch faßbaren Streptokokkeninfekt)
K =	verwertbare Kontrolle (" " ")
H. renal =	renale Hypertonie (" " ")
(K) =	ursprünglich als Kontrolle angesetzter Patient, der jedoch einen klinisch faßbaren Streptokokkeninfekt hatte.

Tabelle 2:

Bei folgenden Patienten wurde die Zytolysereaktion zur Kontrolle der Methode mehrmals durchgeführt:

Pat.Nr.	Cytolyse Gegen Streptokokken	Abstand der Messungen in Wochen
2.	47 0	1
5.	33 - -	1 2
44.	0 8 6	6 3
50.	14 0	2
70.	0 0 0	3 1
71.	15 50	3
73.	12 0	3
74.	18 14	4
81.	0 31	4
82.	0 0	1
84.	0 0	2

Pat.Nr.	Cytolyse Gegen Streptokokken	Abstand der Messungen in Wochen
88.	0 0	2
92.	0 0	1
93.	10 9 0	1 1
94.	0 37 0	1 2
95.	20 30	1
96.	35 30	1
97.	6 0	4
110.	0 0	1
111.	26 25	1
113.	30 27	1

Tabelle 3:

Kontrollpersonen ohne Lyse (unter 21%) auf Streptokokkenantigen
(Patienten mit normalem Blutdruck).

Nr. des Patienten	Cytolyse gegen Streptokokken	Alter des Patienten	R.R.	Nr. des Patienten	Cytolyse gegen Streptokokken	Alter des Patienten	R.R.
1.	16	77	140/80	84.	0	76	100/65
7.	10	36	140/95	89.	0	76	140/80
8.	0	49	135/90	97.	0	45	120/80
9.	12	25	120/85	107.	20	29	125/80
10.	11	69	150/85	108.	8	78	120/70
20.	0	20	(normal)	112.	0	70	150/90
30.	0	18	(normal ¹⁾)	117.	0	60	130/85
36.	19	24	120/85	126.	0	-----	125/80
37.	0	22	125/85	127.	0	-----	120/90
57.	0	40	130/90	128.	0	-----	130/85
60.	0	12	110/80	129.	0	-----	120/85
61.	0	70	115/75	131.	0	-----	115/80
67.	0	28	130/90	132.	0	-----	120/80
68.	19	80	120/80	133.	6	-----	115/85
80.	15	70	150/90	134.	0	-----	125/90
82.	0	44	100/60	135.	0	-----	120/80
				136.	10	30	125/85

Tabelle 4 (unten):

Patienten, die infolge klinischer Symptomlosigkeit ursprünglich als Kontrollpatienten angesetzt waren, deren Zytolyse auf Streptokokkenantigen jedoch über 21% erhöht war. Bei all diesen Patienten konnten bei nachfolgenden H.N.O.- Untersuchungen irgendwelche Herdgeschehen nachgewiesen werden.

Nr. des Patienten	Cytolyse gegen Streptokokken	Alter des Patienten	R.R.	Nr. des Patienten	Cytolyse gegen Streptokokken	Alter des Patienten	R.R.
28.	21	17	normal	63.	30	62	150/70
29.	24	19	normal	75.	30	18	120/80
38.	33	38	135/90	130.	28	-----	normal

Tabelle 5: Patienten mit renal bedingtem Hochdruck:

Nr. des Patienten	Cytolyse gegen Streptokokken	R.R.	Harnstoff	Kreatinin
2.	47	205/115	102	1,7
11.	9	160/85	100	2,0
15.	0	195/110	61	2,8
31.	4	190/10	85	1,8
77.	19	160/110	64	1,6
118.	31	205/100	99	2,66
125.	19	185/90	79	1,7

Tabelle 6: Patienten mit essentielltem Hochdruck:

Nr. des Patienten	Cytolyse gegen Streptokokken	R.R.	Harnstoff	Kreatinin
3.	0	220/100	98	1,4
4.	3	240/100	48	1,5
5.	33	195/ 90	40	1,2
6.	35	150/105	30	1,25
11.	9	160/ 85	100	2,0
12.	40	160/105	36	0,95
13.	10	205/110	42	1,15
14.	0	245/130	25	-
17.	24	160/ 90	45	0,75
18.	17	185/ 90	27	1,1
19.	23	185/ 85	25	1,5
21.	21	160/ 90	30	1,5
23.	0	165/100	49	1,3
24.	0	170/ 90	30	1,3
25.	0	190/ 90	45	2,0
26.	10	195/100	-	-
27.	0	210/120	56	-
32.	0	190/110	76	-
34.	39	210/110	-	1,46
35.	0	240/120	52	-

Nr. des Patienten	Cytolyse Gegen Streptokokk	R.R.	Harnstoff	Kreatinin
39.	30	195/120	65	-
40.	38	200/ 90	50	-
41.	29	210/110	60	-
42.	0	195/120	-	-
43.	0	165/115	34	1,0
44.	0	170/80	49	-
45.	0	180/100	57	0,72
46.	5	190/80	36	1,18
47.	0	190/100	-	1,3
49.	0	170/110	-	-
50.	14	210/100	54	1,4
51.	0	180/130	-	-
52.	0	190/120	57	-
53.	13	220/100	54	-
54.	30	180/110	25	1,3
55.	38	180/110	30	1,1
56.	0	195/100	32	1,7
58.	9	200/ 70	75	1,0
59.	0	190/ 90	38	-
62.	40	190/120	42	1,7
64.	0	150/ 95	41	1,2
65.	0	210/120	42	-
66.	27	185/110	48	-
69.	7	160 /90	52	1,0
70.	0	190/100	-	-
71.	15	205/105	35	-
72.	0	180/100	52	-
73.	0	180/120	-	-
74.	14	170/ 95	42	-
76.	0	160/ 90	35	0,7
78.	0	155/10	-	1,4
79.	0	155/100	-	1,0
81.	0	170/100	51	1,0
83.	18	160/ 90	39	1,35
85.	0	160/ 90	50	1,55
86.	26	200/120	54	1,15
87.	0	200/105	77	1,4

Nr. des Patienten	Cytolyse gegen Streptokokk	R.R.	Harnstoff	Kreatinin
88.	0	160/ 90	-	-
90.	24	160/ 90	42	1,3
91.	0	160/ 90	21	1,55
92.	0	200/ 90	-	-
93.	6	170/ 75	-	-
94.	12	180/ 90	45	-
95.	25	185/100	71	-
96.	30	185/ 96	-	-
98.	0	180/ 85	-	-
99.	0	190/90	53	1,32
100.	10	180/100	34	-
101.	0	220/110	52	1,24
102.	10	210/100	45	1,22
103.	50	180/ 95	30	1,06
104.	40	170/105	33	0,95
105.	0	180/ 95	48	1,45
106.	0	180/ 95	55	1,2
110.	0	185/ 90	49	-
111.	25	180/ 95	43	1,23
113.	30	180/100	44	1,3
114.	0	170/ 90	54	0,88
115.	33	160/ 85	32	1,05
116.	13	170/100	52	-
119.	0	190/105	79	1,1
120.	0	165/100	53	1,34
121.	0	165/ 95	51	1,44
123.	46	190/105	92	1,38
124.	0	160/105	50	1,06

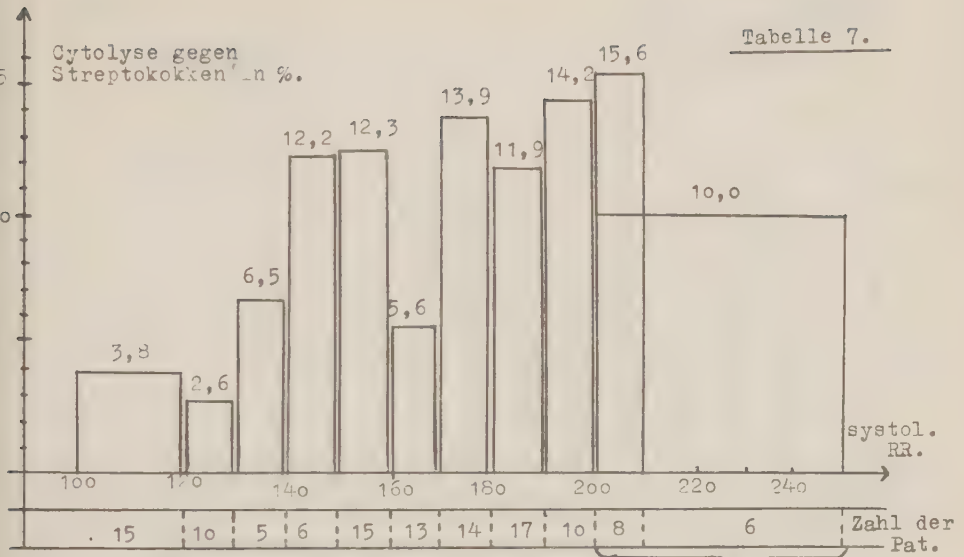


Tabelle 7:
Verhalten von systolischem Blutdruck und Cytolyse.

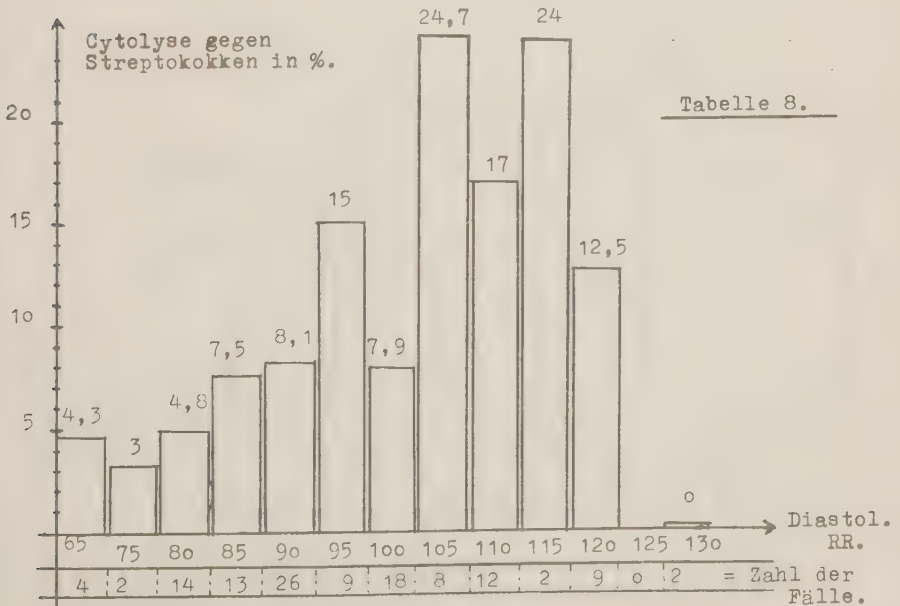


Tabelle 8:
Verhalten von diastolischem Blutdruck und Cytolyse.

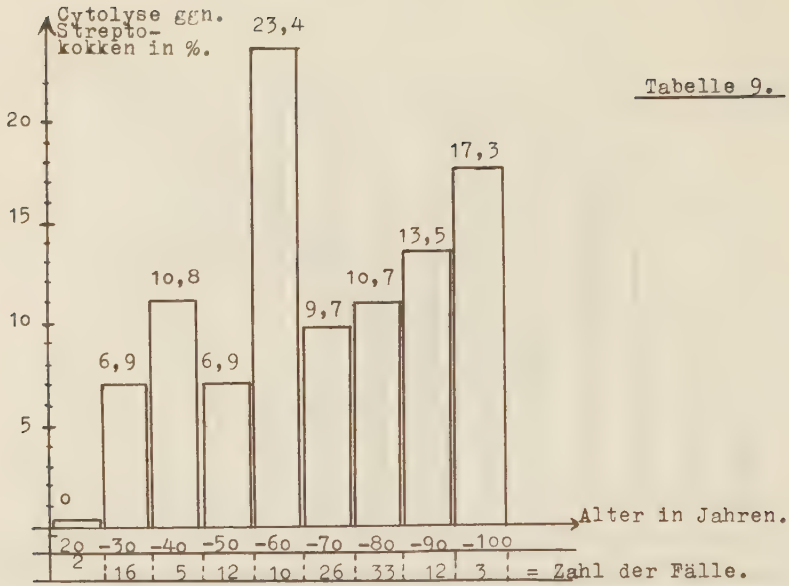


Tabelle 9:
Verhalten von Lebensalter und Cytolyse.

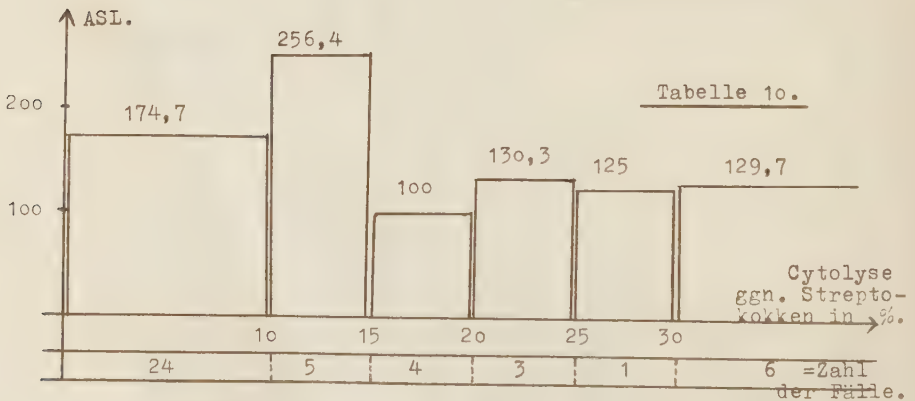


Tabelle 10:
Verhalten von Antistreptolysintiter und Cytolyse.

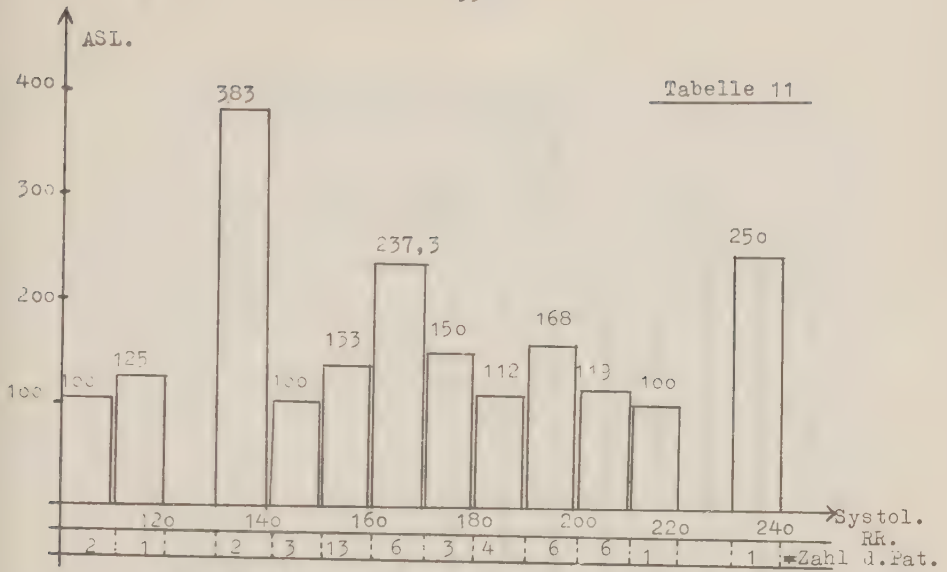


Tabelle 11:
Verhalten von Antistreptolysintiter und systolischem Blutdruck.

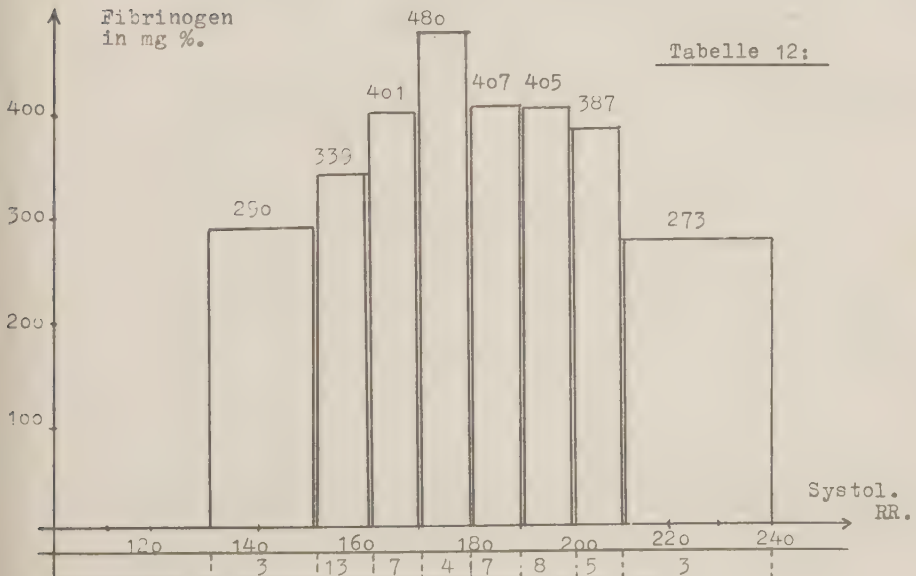


Tabelle 12:
Verhalten von Fibrinogen und Blutdruck.

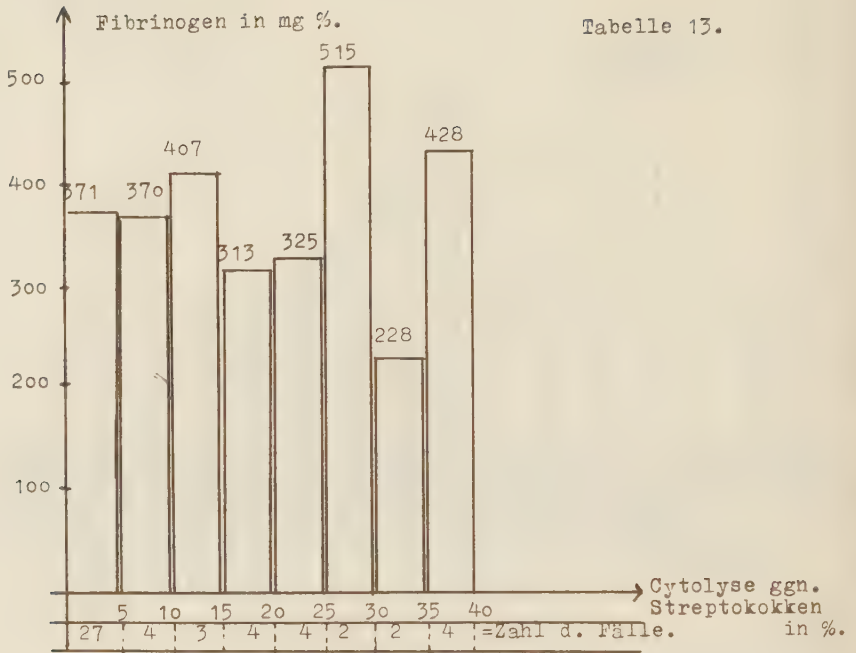


Tabelle 13:
Verhalten von Fibrinogen und Cytolyse.

Literaturverzeichnis

1. R. Gross, D. Jahn: Lehrbuch der inneren Medizin, F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1966, S. 420 - 434.
2. A. Sturm: Grundbegriffe der inneren Medizin und Neurologie, 12. Auflage, S. 225 f.f., Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart.
3. Klinik der Gegenwart. Handbuch der praktischen Medizin, Band 1, S. 279 - 283. Urban und Schwarzenberg-Verlag.
4. H.O. Schild: Mechanism of anaphylactic histamine release. In: Biochemistry of the acute allergic reactions. Hrag. v. Austen K.F./Becker E.L. (Oxford 1968) S. 99.
5. H. Denning: Lehrbuch der inneren Medizin, 7. Auflage Band 1, S. 660 - 675, G. Thieme-Verlag Stuttgart.
6. D. Jacherts: Welche Möglichkeiten gibt es, unerwünschte Bildung von Antikörpern zu unterdrücken? Dt. Med. Journal Nr. 12, S. 394, (1969).
7. V. Black, E. Hiller: Ein experimenteller Beitrag zum Problem der Wechselwirkung von "Herden" und immunkompetenten Lymphozyten, Diss. Univ. München 1970.
8. E. Hiller: Beiträge zur Fokalpathologie. Österreichische Zeitschrift für Stomatologie, 8/9 (1968).
9. M. Alexander, H. v. Kress: Rekonvaleszenz nach akuten Infektionskrankheiten. Internist (Berlin) 6 (1965), 391.
10. A. Sturm jr., Mitarbeiter: Streptokokkeninfekte bei Hyper-tonikern. D.M.W. 1969, S. 835.
11. H. Stickl, J. Engelhardt: Die Leukozytolyse als Zeichen der spezifischen Reaktionsfähigkeit der Gewebe auf Vaccine-virus nach der Pockenschutzimpfung. Zeitschrift für Hygiene. 151, 111 - 148 (1965).

12. H. Stickl, G. Lohmüller: Zum Wirksamkeitsnachweis der Typhusschluckimpfung. Nachweis mit Hilfe der Allergozytolyse. MMW. 111. Jahrgang 1969, 863.
13. C. Overzier: Systematik der inneren Medizin und Zahnmedizin. 2. Auflage 1968 Mainz. G. Thieme-Verlag Stuttgart.
14. D. Gödecke, V. Heimsoth, H. Deicher: Untersuchungen zur Bedeutung pathologischer erhöhter Streptokokken antikörper-titer bei Patienten mit junviler Hypertonie. Arch. klin. Med. 213, 278 (1967).
15. W. Weitz: Z. Klin. Med. 101, 115 (1924).
16. P. Spøbye: Heredity in essential hypertension + nephrosclerosis. Nyt Nordisk Forlag. Arnold Busck, Copenhagen 1948.
17. R. Platt: Das Wesen der essentiellen Hypertonie, ein internationales Symposium. Ed. K. D. Bock, P. Cottier, Springer, Berlin 1960, S. 45.
18. Society of Actuaries: Build and blood pressure study. Island City N.Y. 1959.
19. Dahl L. K.: Der mögliche Einfluß der Salzzufuhr auf die Entwicklung der essentiellen Hypertonie. In: Essentielle Hypertonie, ein internationales Symposium. Ed: K.D. Bock, P. Cottier, Springer, Berlin, 1960, 61.
20. Mjasnikow A.L.: Hypertoniekrankheit. VEB-Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1961.
21. A. J. Fish, A.F. Michael: Glomerular localization of aggregated proteins. Fed. Proc. 25, 231 (1966).
22. E. A. Hines jr.: Vascular reactivity and hypertensive disease. In: Hypertension. Ed.: E. Bell., Minnesota Press, Minneapolis 1951, 331.
23. G.W. Pickering, Kissin M.: Clin. Sci. 2, 201 (1963).

24. G.M. Alám, F.H. Smirk: Clin. Sci. 3, 259 (1938).
25. C.F. Schmidt: (Editorial) Circulat. Res. 9, 807 (1961).
26. P. Kezdi: Arch. intern. Med. 91, 26 (1953).
27. E. Volhard: Verh. dtsh. Ges. Kreisf. Forsch. 15, 40 (1949).
28. J.R.A. Mitchell, C.J. Schwartz: Arterial disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1965.
29. D. Jacherts, H. Noltenius: Antikörpersynthese in vitro, V. Z. Med. mikrobiol. Immunol. 152 (1966).
30. W. Maßhoff: Die Morphologie der Immunitätsreaktionen. D.M.W. 554 (14.3.1969).
31. K.J. Bloch: The anaphylactic antibodies of mammals including man. Progr. Allergy. 10, 84 (1967).
32. F.H. Smirk: High arterial pressure. Blackwell Scientific Publication. Oxford 1957.
33. F.H. Smirk: Royal Australasian College of Physicians' Pamphlet 1946.
34. F.H. Smirk: Brit. med. J. i., 791 (1949).
35. F. Scheiffarth, F. Legler, W. Frenger, K. Trippe: Ergebnisse der Antistreptolysinreaktion bei Streptokokkeninfektionen und anderen Erkrankungen. Z., Hyg. Infekt.-Kr. 150, 151 (1964).
36. H.L. Langevoort: Acta Morphol. Neerl. Scand. 4, 288 (1961).
37. G.I. Pardoe, G. Uhlenbruck: Anaphylaktische Antikörper. Dt. Med. Wschr. 1248 (6.6.1969).
38. A.W. v. Eiff: Essentielle Hypertonie, Klinik, Psychophysiologie u. Psychopathologie. Thieme-Verlag 1967.
39. M. Pflanz: Der kranke Mensch in der modernen Gesellschaft (Kiepenheuer und Witsch. Köln-Berlin, 1967).

40. R. Heintz, W. Lotz: D. M. W. 91 (1966).
41. V.H. Heimsoth, H. Deichner, D. Gödecke, F. Hartmann: Häufung pathologisch erhöhter Antistreptolysintiter bei jugendlichen Hypertonikern. Dtsch. med. Wschr. 90, 1202 (1965).
42. G. Biozzi: Über das Immunozytenadhärenzphänomen. I. C. A. (1964).
43. H.J. Holtmeier: Hochdruckforschung, II. Symposium Freiburg 1964 (Thieme-Verlag 1965).
44. H. Sarre: Nauheimer Fortbildungslehrgang, Band 25 (Steinkopff-Verlag 1960 S. 73).
45. Rothlin u. Mitarbeiter, zt. nach Knebel R.: Nauheimer Fortbildungslehrgang, Band 25, Steinkopff-Verlag 1960.
46. R. Heinecker: Verh. d. dtsh. Ges. für Kreislaufforschung. 25. Tagung. Steinkopff-Verlag 1959, Seite 313.
47. W.C. Boyd: Fundamentals of immunology. New York - London. 4. Auflage 1966.
48. O. Günther: Einführung in die Immunbiologie. Hippokrates-Verlag Stuttgart, 14 - 16 (1969).
49. J.H. Humphrey: Cell-mediated immunity. General perspectives, Brit. med. Bull., 23, 93 (1967).
50. A.R. Rich, M.R. Lewis: Mechanisms of allergy in Tuberculosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 25, 596 (1927/28).
51. J.K. Moen, H.F. Swift: Tissue culture studies on bacterial hypersensitivity. I. Tuberculin hypersensitive tissues, J. Exp. Med., 64, 339 (1936).
52. D. Koch: Die Bedeutung serologischer Untersuchungen bei der rheumatischen Karditis. Dtsch. med. Wschr. 92, 677 (1967).

53. K. Köröskényi, L. Bakos, K. Hegyi, J. Vajda: Serologische Untersuchungen an hypertonischen und polyarthritischen Kranken. Z. Rheumaforschung 24, 277 (1965).
54. F. Schmid: Die passive Übertragung der Tubercullinallergie. Beitr. z. Klin. Tuberk. 105, 397, (1951).
55. H.L. Langevoort: Lab. invest. 12, 106 (1963).
56. J.M. Miller, J.H. Vaughan, C.B. Favour: The role of complement in the lysis of leukocytes by tuberculoprotein, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71, 592 (1949).
57. B.W. Janicki, R. A. Patnode: Bact. Proc. 87, 1690.
58. J.K. Moen: J. Exp. Med., 64, 355 (1936).
59. C.B. Favour: Lytic effect of bacterial products on lymphocytes of tuberculous animals. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 65, 269 (1947).
60. T. Wesslen: Acta. Tuberc. Scandinav., 26, 38 (1952).
61. W. Kanzler: Z. Urol. 45, 569 (1952).
62. H. Ewerbeck, J. Jäger: Tuberculosearzt, 9, 348 (1955).
63. RRA. Coombs: Die Grundtypen der allergischen Reaktionsbereitschaft, die zur Erkrankung führen. "Triangel" Sandoz-Zeitschrift für med. Wissenschaft, Band 9, Nr. 2, 43 - 47 (1969).
64. RRA. Coombs, P.G.H. Gell: Classification of allergic Reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Clinical aspects of immunology. Blackwell Scientific publications, Oxford 575 (1968).
- 65.: W.E. Brocklehurst: Pharmacological mediators of hypersensitivity reactions. In: Clinical aspects of immunology (2. Auflage). Blackwell scientific publications. Oxford 611 (1968).
66. J.B. Zabriskie: Advanc. Immunol., 7, 147 (1967).

67. E. Wiesmann: Medizinische Mikrobiologie, eine Einführung. G. Thieme-Verlag 1969.
68. E. Letterer: Die Bedeutung von Immunvorgängen für Entstehung und Gestaltung von Krankheiten. Der Internist. 4, 241 (1963).
69. W. Böke: Allergie, früheres oder künftiges Problem der Augenheilkunde. Deutsches Ärzteblatt - ärztliche Mitteilungen. 66. Jahrg., 2, 71 - 74 (1969).
70. K.J. Bloch: Immunglobulin heterogeneity and anaphylactic sensitization. In: Biochemistry of the acute allergic reactions. Hrsg. v. Austen, K.F./Becker, E. L. (Oxford 1968) S. 1.
71. K. Landsteiner, M.W. Chase: Proc. Soc. Exp. Biol. 49, 688 (1942).
72. F. Schmid: Staffelung der immunologischen Abwehrvorgänge. Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen, 63. Jahrgang, Heft 52 - 53 (1966). S. 3009 - 10, 16. Dez. 1969.
73. J.L. Mongar, H.O. Schild: Cellular mechanisms in anaphylaxis. Physiol. Rev. 42, 226 (1962).
74. F.L. van Buchem: Acta. Morphol. Neerl. Scand. 4, 288 (1961).
75. E. Letterer: Grundsätzliche Möglichkeiten zellulärer und geweblicher Reaktionen bei Allergie. Dtsch. Med. Wochenschrift, 442, 28.2.1969.
76. A. Pischinger: Über das vegetative Grundsystem. In: Physikal. Medizin und Rehabilitation. 10 (1969), 54.
77. A. Pischinger: Österr. Zeitschrift für Stomatologie. 60, 294 (1963).
78. J. Drescher, D. Jacherts: Antikörpersynthese in vitro. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 199 (1966) 315.

79. D. Jacherts: Informationsfluß bei der Antikörpersynthese. M.M.W. 8, 328 (1970).
80. G. Junge-Hülsing: Untersuchungen zur Pathophysiologie des Bindegewebes. Dr. A. Hüthig-Verlag Heidelberg (1965).
81. A. Fischinger: Über die Organisation des lymphatischen Gewebes. Z. f. Zellforschung 60, 893 (1963).

Mein Dank gilt Prof.Dr.med.E.Hiller für die
Überlassung des Themas und für seine freund-
liche Unterstützung meiner Arbeit.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn
Prof.Dr.med.H.Stickl für die Bereitstellung
seiner Laboreinrichtungen.

Lebenslauf

Am 18. April 1946 wurde ich als Sohn des Dr. med. Heinrich Zwierzina und seiner Frau Elisabeth, geb. Poppe in Bad Nauheim geboren.

Vom Jahr 1952 ab besuchte ich die dortige Volksschule, bis ich im Jahr 1956 mit meinen Eltern nach Bad Tölz zog. Noch im selben Jahr trat ich in die dortige Oberrealschule ein, an der ich 1965 das Abitur bestand.

Zum Wintersemester 1965/66 begann ich mein Studium der Human-Medizin an der Universität München, wo ich mein Vorphysikum und Physikum bestand. Mein Staatsexamen legte ich ebenfalls an der Münchner Universität im Herbst 1971 ab.

Im Januar 1972 begann ich meine Tätigkeit als Medizinalassistent in der Chirurgie des Kreiskrankenhauses Tegernsee. Seit Juli 1972 arbeite ich in der I. Medizinischen Klinik der Universität München, um hier den internistischen Teil meiner Medizinalassistentenzeit zu verbringen.

Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Geschichte der deutschen Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts. Sie ist in drei Teile gegliedert: I. Die deutsche Literatur der Aufklärung, II. Die deutsche Literatur der Romantik, III. Die deutsche Literatur des 19. Jahrhunderts.

Der erste Teil behandelt die deutsche Literatur der Aufklärung, die zweite Teil die deutsche Literatur der Romantik, der dritte Teil die deutsche Literatur des 19. Jahrhunderts. Die Darstellung ist in chronologischer Reihenfolge gehalten, so dass der Leser den Wandel der literarischen Strömungen und die Entwicklung der deutschen Literatur von der Aufklärung bis zum 19. Jahrhundert verfolgen kann.

Die Darstellung ist in drei Teile gegliedert: I. Die deutsche Literatur der Aufklärung, II. Die deutsche Literatur der Romantik, III. Die deutsche Literatur des 19. Jahrhunderts. Die Darstellung ist in chronologischer Reihenfolge gehalten, so dass der Leser den Wandel der literarischen Strömungen und die Entwicklung der deutschen Literatur von der Aufklärung bis zum 19. Jahrhundert verfolgen kann.

Die Darstellung ist in drei Teile gegliedert: I. Die deutsche Literatur der Aufklärung, II. Die deutsche Literatur der Romantik, III. Die deutsche Literatur des 19. Jahrhunderts. Die Darstellung ist in chronologischer Reihenfolge gehalten, so dass der Leser den Wandel der literarischen Strömungen und die Entwicklung der deutschen Literatur von der Aufklärung bis zum 19. Jahrhundert verfolgen kann.

